

Linee Guida: Terapie intravitreali

Gestione clinica e terapia della degenerazione maculare neovascolare legata all'età





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 23 ottobre 2025



GRUPPO PROMOTORE:

AIMO ETS	Associazione Italiana Medici Oculisti ETS
AIORAO	Associazione Italiana Ortottisti assistenti di oftalmologia
APMO	Associazione Pazienti Malattie Oculari
FNOPI	Federazione Nazionale Ordine Professioni Infermieristiche
SIF	Società Italiana Farmacologia
SIFOP	Società Italiana di formazione permanente per la medicina specialistica
SIMMG	Società Italiana Medici Medicina Generale
S.I.S.O. ETS	Società Italiana di Scienze Oftalmologiche ETS

CHAIR:

Edoardo Midena

Professore Ordinario Università di Padova - Direttore della Clinica Oculistica dell'Università di Padova

CO- CHAIR:

Giuseppe Lo Giudice

Responsabile U.O.C. di Oculistica Monselice-Schiavonia Ospedali Riuniti di Padova Sud – ULSS6 Euganea

Gianni Virgili

Professore Dipartimento NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze – Fondazione GB Bietti per l'Oftalmologia Roma

MEMBRI DEL PANEL DI ESPERTI:

Maria Adelaide Baglio

Infermiera - Coordinatore blocchi operatori e centrale di sterilizzazione Ospedale Sassuolo Spa - FNOPI

Alessandra Balestrazzi

Dirigente Medico Oculista - ASL ROMA 2 - Presidente AIMO ETS

Francesco Bandello

Professore Ordinario di Oftalmologia - Università Vita-Salute - IRCCS Ospedale San Raffaele - Direttore della Clinica Oculistica - Consigliere S.I.S.O

Francesco Boscia

Professore Ordinario di Oftalmologia- Clinica Oculistica dell'Università di Bari

Claudio Bucolo

Professore Ordinario di Farmacologia - Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche - Università di Catania

Filippo Drago

Professore Ordinario di Farmacologia - Università di Catania

Ignazio Grattagliano

Medico di Medicina Generale e Medicina Interna - Vice Presidente SIMG - Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Speranza Iossa

Medico Oculista, Coordinatore interdisciplinare ASL RM 3

Rosangela Lattanzio

Medico Oculista - Responsabile Unità Funzionale - Clinica Oculistica -Università Vita-Salute - IRCCS Ospedale San Raffaele Milano

Paolo Lanzetta

Professore Ordinario di Oftalmologia- Università degli Studi di Udine - Fondatore e Direttore Scientifico, Istituto Europeo di Microchirurgia Oculare - IEMO, Udine

Massimo Ligustro

Presidente dell'Associazione Comitato Macula APS – ETS

Giuseppe Lo Giudice

Medico Oculista - Responsabile U.O.C. di Oculistica Monselice-Schiavonia Ospedali Riuniti di Padova Sud – ULSS6 Euganea

Gerardo Medea

Medico di Medicina Generale - Azienda Sociosanitaria del Garda BS - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie

Luca Menabuoni

Medico Oculista - Dirigente Medico Villa Donatello Sesto Fiorentino - Firenze

Edoardo Midena

Professore Ordinario di Oftalmologia Università di Padova - Direttore della Clinica Oculistica dell'Università di Padova

Alberto Piatti

Medico Oculista - Responsabile Oculistica Territoriale ASL To5

Davide Putignano

Ortottista - AslTo5 torino

Marco Rispoli

Dirigente Medico Oculista, IPa2 Vasculopatie corioretiniche , UOC Oftalmologia Chirurgica e di Urgenza, Ospedale Oftalmico di Roma, ASL Roma 1

Antonio Scialdone

Dirigente Medico Oculista - Vision Care - Milano

Giovanni Staurenghi

Professore Ordinario di Oftalmologia Università di Milano - Direttore della Clinica Oculistica Dipartimento delle Scienze Biomediche e Cliniche Ospedale Luigi Sacco

Gianni Virgili

Professore di Oftalmologia - Dipartimento NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze – Fondazione GB Bietti per l'Oftalmologia Roma

SEGRETERIA TECNICO – ORGANIZZATIVA: SEGRETERIA A.I.M.O.

Evidence Review Team:

Rosella Saulle Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio

Fabio Cruciani Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio

Zuzana Mitrova Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio

Simona Vecchi Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio

Marco Basile Ricercatore ALTEMS, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università del Sacro Cuore

Ilaria Valentini Ricercatore ALTEMS, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università del Sacro Cuore

REVISORI ESTERNI:

Maria Cristina Parravano Professore Associato Università UniCamillus Roma

Pietro Viola Dirigente Medico Oculista Ospedale S. Bortolo Vicenza

INDICE

<i>Elenco raccomandazioni</i>	Pagina 6
<i>Introduzione</i>	Pagina 7
<i>Scopo e obiettivi della linea guida</i>	Pagina 12
<i>Bibliografia</i>	Pagina 15
<i>Metodologia</i>	Pagina 18
<i>Quesito 1</i>	Pagina 29
<i>Quesito 2</i>	Pagina 77
<i>Quesito 3</i>	Pagina 110
<i>APPENDICE Quesito clinico 1</i>	Pagina 132
<i>APPENDICE Quesito clinico 2</i>	Pagina 204
<i>APPENDICE Quesito clinico 3</i>	Pagina 267
<i>Surveillance Report 2025</i>	Pagina 298
<i>Conflitti di interesse</i>	Pagina 300
<i>Dichiarazioni</i>	Pagina 334

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<p>Q1 Bassa</p>	<p>Nel soggetto adulto con età superiore ai 50 anni con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare, il panel suggerisce di considerare ugualmente l'utilizzo di bevacizumab, ranibizumab, aflibercept e faricimab per il simile profilo di efficacia e sicurezza. La frequenza di utilizzo dei farmaci antiVEGF di seconda generazione quali, Faricimab, Brolucizumab e Aflibercept 8 mg è inferiore come dal Riassunto Caratteristiche del Prodotto.</p> <p>In relazione alla possibile presenza di eventi avversi oculari gravi e in particolar modo le uveiti che sono più frequenti, per quanto rari, con brolucizumab confrontato con aflibercept, il panel suggerisce di utilizzare brolucizumab solo dopo un'attenta valutazione rischio-beneficio condivisa con il paziente.</p>	<p>Debole di NON differenza</p>
<p>Q2 Bassa</p>	<p>Nel soggetto adulto con età superiore ai 50 anni, con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare, il panel suggerisce di considerare un regime terapeutico treat&extend che consenta di provvedere una adeguata intensità di trattamento intravitreale. Un regime prn (o al bisogno) è parimenti accettabile sebbene garantisca risultati clinici lievemente inferiori. La scelta tra i differenti regimi terapeutici potrebbe essere condizionata dalle risorse disponibili, particolarmente riguardo alle iniezioni intravitreali, ed alla loro ottimizzazione.</p> <p>L'ottimizzazione della gestione della diagnostica e della terapia iniettiva può migliorare la qualità delle cure e la produttività, aumentando la capacità terapeutica. L'esecuzione dei trattamenti in un ambulatorio chirurgico, anche extra-ospedaliero, può migliorarne l'efficienza.</p>	<p>Debole di NON differenza</p>
<p>Q3 Moderata</p>	<p>Ranibizumab biosimilare può essere utilizzato in alternativa all'originator in quanto esistono evidenze di qualità moderata di simile efficacia e sicurezza</p>	<p>Debole di NON differenza</p>

Linee Guida: Gestione clinica e terapia della degenerazione maculare neovascolare legata all'età.

INTRODUZIONE

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è una malattia degenerativa progressiva della parte centrale della retina, nota come macula, che può causare la perdita della visione centrale. È la principale causa di perdita irreversibile della vista nei paesi industrializzati e la terza causa principale di cecità a livello globale (Bourne 2014; OMS 2016).

Il principale fattore di rischio per l'AMD è l'età (Klein 1992; Leibowitz 1980); altri fattori di rischio includono il fumo di sigaretta, l'esposizione alla luce solare, la razza bianca e la predisposizione genetica, che spiega in larga parte la sua insorgenza (Christen 1996; Evans 2005; Friedman 1999; Friedman 2004; Miller 2013; Seddon 1996; Swaroop 2007).

Esistono due forme principali di AMD: *non neovascolare, chiamata anche "secca" o "non essudativa", e neovascolare, nota come "umida" o "essudativa"*. Queste linee guida fanno riferimento alla AMD neovascolare (nAMD). La AMD essudativa origina dallo sviluppo di una neovascolarizzazione coroidale (CNV, recentemente definita anche Neovascolarizzazione Maculare o MNV) ovvero la proliferazione anormale di vasi sanguigni nello strato vascolare al di sotto della retina, la coroide (Harper 2010). I 'neovasi' che formano la CNV si estendono dalla coroide allo spazio sotto la retina, attraversando alcuni strati retinici esterni come la membrana di Bruch e l'epitelio pigmentato retinico (RPE). I neovasi coroideali causano una perdita di siero nel tessuto retinico maculare (edema) o emorragie che provocano distacchi retinici essudativi o emorragici, conducendo infine a una fase avanzata della malattia caratterizzata da tessuto fibrotico. La macula in cui si sviluppano edema e fibrosi ha una capacità visiva significativamente ridotta (Harper 2010; Solomon 2014).

L'angiografia con fluoresceina, o fluoroangiografia (FAG) è stata per molti anni il gold standard per la diagnosi di CNV. Nel corso degli anni, la tomografia a coerenza ottica (OCT) è emersa come lo strumento principale per monitorare la malattia e valutare la risposta al trattamento. L'esame OCT fornisce scansioni in sezione trasversale degli strati della retina (AAO 2015) e può essere ottenuto in modo rapido e non invasivo. Dal 2014, l'angiografia OCT (OCTA o angio-OCT) è disponibile per valutare la struttura vascolare della CNV in modo non invasivo, sebbene il suo utilizzo comporti costi aggiuntivi ed abbia tuttora alcune incertezze su come interpretare correttamente le immagini a supporto della decisione clinica.

IL TRATTAMENTO DELLA AMD

L'attuale trattamento per la nAMD consiste in una serie di iniezioni intravitreali di agenti anti-VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare). Il VEGF promuove la proliferazione di nuovi vasi e l'aumento della permeabilità vascolare nelle cellule dell'endotelio (Ferrara 2004) ed è un fattore chiave nella patogenesi della CNV. Gli agenti anti-VEGF, inclusi ranibizumab, bevacizumab, aflibercept e, recentemente, brolucizumab e faricimab, prendono di mira questo

angioattivatore nel trattamento della nAMD (Bressler 2009; Ferrara 2004; Gunda 2013). Ranibizumab, un frammento di anticorpo monoclonale contro il VEGF-A, è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento della nAMD nel 2006. Due studi cardine ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza, ANCHOR e MARINA (ANCHOR 2009; MARINA 2006). Bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro il VEGF-A, è utilizzato come alternativa anti-VEGF più economica.

Sebbene sia approvato dalla FDA solo per il trattamento del cancro del colon-retto, del cancro del polmone non a piccole cellule, del cancro cervicale, del glioblastoma e del carcinoma a cellule renali, viene utilizzato diffusamente per il trattamento della nAMD. Diversi studi hanno dimostrato efficacia e sicurezza comparabili tra questi due agenti anti-VEGF (CATT 2012; GEFAL 2013; IVAN 2012a; MANTA 2013; Moja 2014; Solomon 2014). La FDA ha approvato un terzo agente intravitreale anti-VEGF, aflibercept, nel 2011 per il trattamento della nAMD. Esso blocca il VEGF-A, il VEGF-B e il fattore di crescita placentare. Gli studi VIEW 1 e VIEW 2 (VIEW 2012) hanno dimostrato la non inferiorità dell'efficacia di aflibercept rispetto a ranibizumab (Sarwar 2016). Più recentemente sono stati resi disponibili farmaci anti-VEGF con una maggiore durata d'azione, come brolucizumab (Brown 2022; FDA; EMA) e faricimab (Wykoff 2022; FDA), con l'obiettivo di estendere gli intervalli di trattamento e ridurre il numero di iniezioni. Conbercept (Liu 2021) è un altro farmaco anti-VEGF per uso intravitreale ed è stato approvato per il trattamento di AMD e DME solo in Cina. Credo non si possa fare a meno di citare anche Eylea 8 mg, già disponibile nel nostro paese.

I REGIMI DI TRATTAMENTO ANTI-VEGF

Gli studi di riferimento hanno seguito regimi di iniezione mensili per studiare l'efficacia massima ottenibile con questi farmaci (ANCHOR 2009; CATT 2012; CLEAR-IT 2 2011a; IVAN 2012a; MARINA 2006). La variazione media dell'acuità visiva meglio corretta (BCVA) dopo due anni è stata di +8,1 lettere ETDRS per ranibizumab mensile 0,5 mg, +7,8 per bevacizumab mensile 1,25 mg e +9 per aflibercept mensile 2,0 mg (ANCHOR 2009; CATT 2012; CLEAR-IT 2 2011a). Successivi studi hanno studiato l'efficacia di ranibizumab, bevacizumab e aflibercept utilizzando una varietà di regimi di iniezione mensili e non mensili. Gli studi VIEW hanno confrontato le iniezioni mensili con l'iniezione bimestrale di aflibercept 2,0 mg dopo tre dosi mensili iniziali. I risultati hanno dimostrato effetti comparabili sull'acuità visiva (VA) per aflibercept rispetto a ranibizumab (CLEAR-IT 2 2011a; VIEW 2012; Yonekawa 2015).

Gli studi hanno anche valutato regimi meno intensivi e idealmente personalizzati, come al bisogno o Pro Re Nata (PRN), guidati dalla misura della VA e dall'OCT, o regimi "Treat-and-Extend" trimestrali, che prevedono un progressivo allungamento degli intervalli tra le iniezioni se la CNV non mostra segni di attività. Gli effetti sulla VA di questi studi sono

stati contrastanti (Abedi 2014; CATT 2012; CLEAR-IT 2 2011a; HARBOR 2014; IVAN 2012a; PIER 2010; PrONTO 2009; Schmidt-Erfurth 2011; SECURE 2013; SUSTAIN 2011; VIEW 2012). In ogni caso si ritiene fondamentale iniziare il trattamento antiVEGF con una serie di iniezioni mensili consecutive come dose da carico per tentare di stabilizzare il controllo della CNV ed eliminare l'edema retinico ad essa associato.

BIBLIOGRAFIA

1. Talks SJ, Stratton I, Peto T, et al. Aflibercept in clinical practice; visual acuity, injection numbers and adherence to treatment, for diabetic macular oedema in 21 UK hospitals over 3 years. *Eye (Lond)*. Published online July 2021. doi:10.1038/s41433-021-01625-8
2. Mehta H, Kim LN, Mathis T, et al. Trends in Real-World Neovascular AMD Treatment Outcomes in the UK. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3331-3342. doi:10.2147/OPHTH.S275977
3. Virgili G, Tosi GM, Figus M, et al. Use of anti-vascular endothelial growth factor drugs for eye disease in Tuscany: Development and test of indicators of treatment intensity. *Eur J Ophthalmol*. Published online October 2019;1120672119885045. doi:10.1177/1120672119885045

LA TERAPIA INTRAVITREALE ANTIVEGF NELLA AMD NEOVASCOLARE IN ITALIA: SETTING E CONTESTO ASSISTENZIALE

Esistono ormai evidenze osservazionali che indicano un sostanziale sotto trattamento della AMD con farmaci antiVEGF in vari contesti, incluso quello italiano, con un numero di iniezioni insufficiente a garantire il risultato ottimale (Lanzetta 2021). Il basso numero medio di iniezioni nel primo anno in studi Italiani (Virgili 2019, Perrone 2022, Scondotto 2022, Scondotto 2020) è risultato al di sotto delle 6-7 iniezioni somministrate nel Regno Unito rispettivamente per DME (Talks 2021) e AMD (Metha 2020).

Lo studio AURA è stato uno studio real-world multinazionale sulla terapia anti-VEGF per la nAMD. Questo studio osservazionale retrospettivo è stato condotto in Canada, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito e Venezuela. Sono state valutate le cartelle cliniche dei pazienti con AMD umida, che hanno iniziato il trattamento con ranibizumab tra il 1° gennaio 2009 e il 31 agosto 2009. I dati sono stati raccolti fino alla fine del trattamento e/o del monitoraggio o fino al 31 agosto 2011. Un totale di 2227 pazienti ha ricevuto una media di 5,0 e 2,2 iniezioni rispettivamente nel primo e nel secondo anno. L'organizzazione delle strutture cliniche è migliorata negli ultimi anni. Ci sono state differenze sostanziali nei risultati visivi e nella frequenza di iniezione tra i paesi. Visite e iniezioni più frequenti sono state associate a maggiori miglioramenti dell'acuità visiva. Nello specifico, in tutti i paesi considerati, c'è stato un iniziale miglioramento dell'acuità visiva seguito da una diminuzione dei guadagni dell'acuità visiva. Questa diminuzione è stata meno pronunciata nel Regno Unito e nei Paesi Bassi, dove è rimasto un miglioramento dell'acuità visiva tra il basale e l'anno 2. Al contrario, si è verificato un calo dell'acuità visiva media dal basale all'anno 2 nei pazienti in Germania,

Francia e Italia. Tra i paesi che hanno arruolato più di 400 pazienti, l'Italia ha avuto il numero medio più basso di iniezioni nell'arco di 2 anni (5,2) con una diminuzione del punteggio dell'acuità visiva all'anno 2 di 2,9 lettere, mentre il Regno Unito ha mostrato un miglioramento di 4,1 lettere. (Holz 2015).

Il trattamento deve essere proseguito per alcuni anni e la tendenza al sotto-trattamento potrebbe portare al peggioramento degli esiti clinici con l'amplificazione dell'onere economico complessivo di pazienti con nAMD. I dati dei registri in Italia riportano 116.932 e 122.000 soggetti con cecità completa/parziale rispettivamente nel 2017 e nel 2018 e 1,5 milioni di ipovedenti nel 2018 (<https://welforum.it/il-punto/emergenza-coronavirus-tempi-di-precarita-cecita-ed-ipovisione-in-italia-al-tempo-del-coronavirus/> Accessed 11 August 2021, https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2389&area=prevenzioneIpovisione&menu=prevenzione Accessed 11 August 2021). Sebbene le terapie intravitreali delle patologie maculari e retiniche siano diventate il gold standard e consentano un trattamento di successo, negli ultimi 7 anni il consumo è rimasto stabile con una dose giornaliera definita/1000 abitanti (DDD) di 19,9 nel 2014 e 21,1 nel 2020 con un variazione media annua dell'1% (*L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2014*. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-20-5> Accessed 11 August 2021, *L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2020* <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2020> Accessed 11 August 2021). Per i farmaci anti-VEGF, la spesa pro capite in Italia è di 1,5 euro con una significativa diminuzione del 36,9% dal 2019 al 2020. L'importo era lo stesso nel 2014 (1,5 euro).

Il tasso di crescita annuo composto tra il 2014 e il 2020 è stato di -0,1%. Nel 2020, il DDD era 0,3 con un calo del 28,5% rispetto al 2019. Era 0,1 nel 2011 ed è aumentato minimamente a 0,2 nel 2013. I dati del registro dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del febbraio 2013 su 48.484 pazienti con AMD neovascolare mostrano che il 25,9% ha ricevuto aflibercept, il 26,3% ha ricevuto bevacizumab o il suo biosimilare, il 47,5% ha ricevuto ranibizumab e lo 0,3% ha ricevuto pegaptanib. Nel 2020, il bevacizumab è stato l'agente anti-VEGF più utilizzato con 1880 nuovi occhi trattati/mese seguito da aflibercept con 871 occhi e ranibizumab con 568 occhi (*L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2020* <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2020> Accessed 11 August 2021). Sfortunatamente, il numero medio di iniezioni di anti-VEGF durante il primo anno di trattamento è molto basso (3,6; aflibercept 3,8, bevacizumab 3,6, ranibizumab 3,5). In questo contesto una delle variabili che occorre considerare è anche legata al setting chirurgico di trattamento che attualmente tiene conto delle attuali disposizioni legislative (nota 98 AIFA anno 2017)

- 1. La somministrazione intravitreale di medicinali a base di aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab può avvenire esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle regioni e cioè «in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero»;**
- 2. Al fine di garantire le migliori condizioni di sterilità dell'iniezione e asepsi, viene ritenuto necessario un setting ambulatoriale corrispondente a quello per l'intervento chirurgico della cataratta.**

La nozione di “centri ospedalieri ad alta specializzazione” non è mai stata normativamente declinata e coordinata con ambulatori protetti, rimane tuttora convoluta ed è un unicum del nostro Paese. Risulta clinicamente incomprensibile come solo centri “altamente specializzati”, individuati dai governi regionali, sarebbero autorizzati a dispensare terapie con agenti intravitreali. Benché più volte reiterata nel tempo, vi è stata la prassi di una generalizzata disapplicazione della norma.

Nonostante il fatto che tale "prescrizione esecutiva" non venga mai o quasi considerata e/o indicata in tutti gli studi clinici randomizzati, esso tuttavia ha rappresentato e rappresenterebbe attualmente in ambito nazionale italiano un “ostacolo organizzativo” che spesso condiziona la possibilità di trattare i pazienti efficacemente e tempestivamente, influenzando così in modo significativo l'efficacia della somministrazione della terapia. Riguardo alla sede e alla logistica della esecuzione, tale normativa implica che gli agenti intravitreali (classificati come H/OSP) possano essere somministrati solo all'interno di ospedali o strutture assimilabili. Tuttavia nessuna delle autorità sanitarie ha ancora definito cosa sia assimilabile agli ospedali per questa specifica attività terapeutica.

Va rilevato che, in realtà, varie Regioni hanno modulato in modo difforme dalla riportata raccomandazione AIFA, consentendo la somministrazione in veri e propri ambulatori al di fuori della sala operatoria. Diversamente, la comunità scientifica internazionale concorda sul fatto che gli agenti intravitreali non richiedano necessariamente un ambiente ospedaliero per una somministrazione sicura, in quanto possono essere somministrati in modo altrettanto sicuro e meno costoso in un ambiente ambulatoriale extraospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Lanzetta P. Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Dec;259(12):3561-3567. doi: 10.1007/s00417-021-05451-2. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669026; PMCID: PMC8526354.
2. Perrone V, Dovizio M, Veronesi C, Citraro R, De Francesco A, Dell'Orco S, Di Manno G, Paciello A, Resta AM, Quarta F, Ferrante N, Ritrovato D, Degli Esposti L. Retrospective Analysis of the Pharmaco-Utilization of VEGF Inhibitors and Health Care Costs among Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration and Other Ocular Diseases in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 23;19(5):2548. doi: 10.3390/ijerph19052548. PMID: 35270241; PMCID: PMC8909764.
3. Scondotto G, Sultana J, Vadalà M, Avitabile T, Cillino S, Foti SS, Labbate L, Longo A, Mirabelli E, Puzo MR, Rapisarda C, Ibanez Toro P, Trombetta CJ, Trifirò G, Virgili G; for ITACA (Intravitreal Therapy Administrative and Clinical Accrue) Network. Assessment of intravitreal anti-VEGF drugs and dexamethasone for retinal diseases in real world setting: A multi-centre prospective study from Southern Italy. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Sep;32(5):3064-3073. doi: 10.1177/11206721211073402. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35075918.

4. Scondotto G, Sultana J, Ientile V, Ingrassiotta Y, Fontana A, Copetti M, Mirabelli E, Trombetta CJ, Rapisarda C, Reibaldi M, Avitabile T, Longo A, Toro PI, Vadalà M, Cillino S, Virgili G, Gini R, Leoni O, Pollina Addario SW, Cananzi P, La Cavera C, Puzo MR, De Sarro G, De Francesco A, Trifirò G. How Have Intravitreal Anti-VEGF and Dexamethasone Implant Been Used in Italy? A Multiregional, Population-Based Study in the Years 2010-2016. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 11;2020:7582763. doi: 10.1155/2020/7582763. PMID: 31998798; PMCID: PMC6977336.
5. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S et al (2015) Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99(2):220–226. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305327>.

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Quanto descritto, testimonia la necessità di una linea guida in questo ambito. Esistono delle linee guida in Italia elaborate nel 2012 e che fanno riferimento alla degenerazione maculare legata all'età pubblicate con ampia rappresentazione di stakeholders, incluso ISS (https://www.fondazionebietti.it/wpcontent/uploads/2021/07/linee_guida_degenerazione_maculare.pdf), tuttavia le stesse appaiono superate dalle attuali conoscenze in ambito di terapia della degenerazione maculare legata all'età. Una nuova revisione delle evidenze potrebbe ridurre le attuali incertezze che sono state brevemente descritte sopra e la linea guida avrà, quindi, l'opportunità di aumentare l'uniformità delle pratiche professionali o, quanto meno, ridurre la variabilità in modo tale da favorire una scelta di trattamento appropriato per le condizioni del singolo paziente in modo conforme alle evidenze presenti in letteratura tenendo presente la limitatezza delle risorse in riferimento anche e soprattutto al setting chirurgico.

La presente linea guida vuole essere uno strumento per:

1. **fornire indicazioni sul trattamento della nAMD in Italia:** Il termine 'trattamento' ha ampia valenza e si riferisce al farmaco, al regime utilizzato, alle modalità di erogazione delle prestazioni nel percorso diagnostico-terapeutico, comprensive di indicazioni di appropriatezza ed efficienza. Benefici attesi: Fornire una base di riferimento basata sull'evidenza scientifica per il trattamento anti-VEGF sino al quarto o quinto anno di cura;
2. **ottimizzazione del percorso assistenziale** con particolare riferimento al setting chirurgico dove eseguire la terapia (ambito di applicazione: ambulatori oculistici/ambulatori chirurgici che prendano in carico il paziente con nAMD dalla diagnosi alla terapia)

QUALI ARGOMENTI AFFRONTA QUESTA LINEA GUIDA

Questa Linea Guida ha lo scopo di fornire specifiche indicazioni su alcuni quesiti clinici riguardanti il trattamento

della degenerazione maculare legata all'età nella sua forma neovascolare mediante utilizzo di farmaci con azione antiangiogenica (antiVEGF).

La popolazione target è rappresentata da pazienti adulto-anziani con nAMD che possono beneficiare di trattamento intravitreale antiVEGF, nessuna esclusione per sesso, età, comorbidità.

Gli utilizzatori delle presenti linee guida risultano essere il personale sanitario di Oculistica, medici e amministratori di Direzione Sanitaria e farmacisti ospedalieri. Si è deciso di trattare delle condizioni indicate, dopo una valutazione della letteratura disponibile in materia di terapia intravitreale, analizzando le evidenze presenti e coinvolgendo attivamente rappresentanti dei pazienti come membri del Panel. Questa linea guida si focalizza sul trattamento anti-VEGF della nAMD, precisandone le indicazioni e l'appropriatezza terapeutica in base anche all'analisi dei costi, al tipo di agente farmacologico impiegato, ai risultati in termini funzionali (acuità visiva) e di eventuali eventi avversi, nonché la gestione del trattamento in riferimento al setting chirurgico dove eseguire la terapia anche in rapporto alle diverse condizioni di aderenza alla terapia dei pazienti, e ad alcuni rilevanti aspetti tecnico/organizzativi/strutturali.

DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI

In questa sezione verranno fornite le definizioni di alcuni termini frequentemente utilizzati e la lista delle abbreviazioni. Di alcuni termini viene fornita sia la definizione utilizzata in questa linea guida che la spiegazione dell'acronimo.

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

AMD	Degenerazione maculare legata all'età (Age-related Macular Degeneration)
RPE	Epitelio pigmentato retinico (Retinal Pigment Epithelium)
FA	Fluorangiografia (Fluorescein Angiography)
OCT	Tomografia ottica a luce coerente (Optical Coherence Tomography)
AAO	American Academy of Ophthalmology
nAMD	Degenerazione maculare legata all'età neovascolare (neovascular Age-related Macular Degeneration)
FDA	Food and Drug Administration
DME	Edema maculare diabetico (Diabetic Macular Edema)
BCVA	Acuità visiva corretta (Best Corrected Visual Acuity)
VA	Acuità visiva (Visual Acuity)
H/OSP	Classe H/Ospedale
DDF	Daily Defined Dose
CNEC	Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
95%CI	Intervallo di confidenza 95% (95% Confidence Interval)
OR	Odds Ratio
RR	Rischio relativo (Risk Ratio)
SD	Deviazione standard (Standard Deviation)

CNV: Neovascolarizzazione coroideale, la crescita di nuovi vasi sanguigni che originano dalla coroide attraverso una rottura della membrana di Bruch nell'epitelio pigmentato sottoretinico (sub-RPE) o nello spazio sottoretinico, principale cause di perdita della vista. Recentemente viene anche denominata neovascolarizzazione maculare o MNV.

PRN: La prescrizione PRN è acronimo per "pro re nata", il che significa che la somministrazione di farmaci contro i fattori di crescita endoteliali (VEGF) non è programmata. La somministrazione viene eseguita al bisogno in caso di evidenza clinica e diagnostica di attività della lesione configurando un approccio "reattivo" all'attività della lesione neovascolare stessa.

(T&E): Treat and extend è un regime di trattamento per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare senile (nAMD) con fattori di crescita endoteliali antivascolari (anti-VEGF), che prevede un approccio "pro-attivo" alla lesione neovascolare mediante una serie di iniezioni intravitreali contro il fattore di crescita endoteliale (VEGF) indipendentemente dalla attività della lesione stessa "allungando" progressivamente l'intervallo di iniezioni, con lo scopo di ridurre il numero di somministrazione a fronte un migliore controllo dell'attività della lesione neovascolare.

VEGF, VEGF-A, VEGF-B: Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e i suoi recettori (VEGFR) hanno ruoli cruciali nell'angiogenesi sia fisiologica che patologica. La famiglia VEGF è composta da VEGF-A (generalmente chiamato VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e fattore di crescita placentare (PlGF). Questi peptidi mostrano diverse affinità per i sottotipi di VEGFR. Il VEGFR esiste in tre sottotipi, VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, ed è strutturalmente correlato ai recettori del fattore di crescita derivati dalle piastrine. VEGF-A attiva VEGFR-1 e VEGFR-2, mentre VEGF-B e PlGF si legano solo a VEGFR-1.

Manuale metodologico: In questa linea guida con questo termine intendiamo riferirci al Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNGC) - v. 1.3.3 marzo 2023

Manuale operativo: In questa linea guida con questo termine intendiamo riferirci alle Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG – Manuale Operativo, a cura del Centro Nazionale della Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure (CNGC) - Versione 3.1 – marzo 2023

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Ophthalmology. Age-related macular degeneration. eyewiki.aao.org/Age-related_macular_degeneration (accessed 1 September 2015).
2. Abedi F, Wickremasinghe W, Islam AF, Inglis KM, Guymer RH. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34(8):1531-8.
3. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.
4. Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 2017;95:796-802.
5. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *British Journal of Ophthalmology* 2014;98(5):629-38.
6. Bressler SB. Introduction: understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(10 Suppl):S1-7.
7. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2005;103:173-84.
8. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based analysis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2006;17(3):257-66.
9. Casten RJ, Rovner BW, Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004;15(3):181-3.
10. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.
11. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2016;100:914-7.
12. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;276(14):1147-51.
13. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011;118(6):1098-106.
14. Covidence [Computer program]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation, accessed 17 January 2019. Available at www.covidence.org.
15. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.

16. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *British Journal of Ophthalmology* 2005;89(5):550-3.
17. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews* 2004;25(4):581-611.
18. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology* 2009;5:363-89.
19. Friberg TR, Bilonick RA, Brennen PM. Risk factors for conversion to neovascular age-related macular degeneration based on longitudinal morphologic and visual acuity data. *Ophthalmology* 2012;119(7):1432-7.
20. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106(6):1049-55.
21. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology* 2004;122(4):564-72.
22. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL non-inferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013;120(11):2300-9.
23. Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *Journal of the Medical Library Association* 2006;94(2):130-6.
24. GRADEpro GDT [Computer program]. Version accessed 5 April 2019. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015. Available at gradepro.org.
25. Gunda V, Sudhakar YA. Regulation of tumor angiogenesis and choroidal neovascularization by endogenous angioinhibitors. *Journal of Cancer Science and Therapy* 2013;5(12):417-26.
26. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(11):2181-92.
27. Harper RA. Chronic visual loss. In: *Basic Ophthalmology*. 9th edition. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2010:47-71.
28. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002;21(11):1539-58.
29. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
30. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al; Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularization (IVAN) Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-411.
31. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1418-31.

32. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
33. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of Ophthalmology* 1980;24(Suppl):335-610.
34. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vecsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomized double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97(3):266-71.
35. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006;355(14):1419-31.
36. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited – piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *American Journal of Ophthalmology* 2013;155(1):1-35.
37. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD011230. DOI: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.
38. National Eye Institute. National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25), 2000. nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq_sa.pdf (accessed prior to 28 May 2019).
39. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *American Journal of Ophthalmology* 2010;150(3):315-24.
40. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American Journal of Ophthalmology* 2009;148(1):43-58.
41. Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
42. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD011346. DOI: 10.1002/14651858.CD011346.pub2.
43. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingermann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-9.
44. Schmucker CM, Rucker G, Sommer H, Virgili G, Loke YK, Oeller P, et al. Treatment as required versus regular monthly treatment in the management of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2015;10(9):e0137866.
45. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, et al. The SECURE Study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(1):130-9.
46. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276(14):1141-6.

47. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub3.
48. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingermann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71.
49. Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Human Molecular Genetics* 2007;16(R2):R174-82.
50. Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Archives of Ophthalmology* 2001;119(2):198-207.
51. Verteporfin In Photodynamic (VIP) Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – verteporfin in photodynamic therapy report 2. *American Journal of Ophthalmology* 2001;131(5):541-60.
52. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1508.e1-25.
53. World Health Organization. Causes of blindness and visual impairment. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment (accessed 12 June 2019).
54. Wormald R, Evans JR, Smeeth LL, Henshaw KS. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD002030. DOI: 10.1002/14651858.CD002030.pub3.
55. Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-related macular degeneration: advances in management and diagnosis. *Journal of Clinical Medicine* 2015;4(2):343-59.

METODOLOGIA

SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

I metodi utilizzati per il processo di sviluppo ed elaborazione delle raccomandazioni incluse in questa LG hanno seguito quelli indicati nel Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica (*versione. 1.3.3 marzo 2023*) sviluppato dal CNEC per la pubblicazione nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS ([link: https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422](https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422)). Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti. Questa Linea Guida è prodotta con la metodologia indicata dal C.N.E.C. per la pubblicazione nel Sistema Nazionale

Linee Guida, come indicato dalla Legge 8 marzo 2017, n. 24. Di fronte a una relativa incertezza sulla superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il Panel esprime una raccomandazione “condizionata” (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia un ampio spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente, e alla considerazione delle sue preferenze e valori, nonché di circostanze e caratteristiche individuali. Anche per le raccomandazioni “forti” devono essere prese in considerazione le circostanze e le preferenze del singolo paziente, nonché le disponibilità di attrezzature, presidi, e l'esperienza dello staff per ogni tipologia di trattamento.

DEFINIZIONE DEI QUESITI

La consultazione tra il Comitato tecnico scientifico e i vari membri del Panel ha permesso di identificare 3 quesiti sulla base delle caratteristiche cliniche di patologia e di intervento ponendo come condizione preliminare l'indicazione al trattamento della nAMD mediante impiego di farmaci con azione antiangiogenica, il loro effetto, impiego e metodologia di somministrazione, timing ed effetti avversi.

In seguito a una discussione del Comitato Tecnico Scientifico con i membri del Panel, sono stati selezionati i quesiti clinici di seguito elencati e, secondo l'approccio PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, esito).

Numero	Quesito Clinico	Tipo di Revisione	Popolazione
1	Le iniezioni intravitreali con i farmaci anti-VEGF attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri nei pazienti affetti da AMD neovascolare??	Intervento	Adulta
2	Quale regime di trattamento e modalità di monitoraggio nel "confronto tra loro" è maggiormente indicato con i farmaci anti-VEGF attualmente disponibili durante il primo anno di terapia e nel lungo termine (3-5 anni)?	Intervento	Adulta
3	Le iniezioni intravitreali con gli anti-VEGF biosimilari attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri rispetto al loro prodotto di riferimento (originator) per i pazienti con AMD neovascolare?	Intervento	Adulta

CRITERI DI INCLUSIONE

I criteri di inclusione sono riportati, per ogni quesito clinico

Quesito 1: I farmaci intravitreali anti-VEGF sono efficaci e sicuri nel trattamento della nAMD?

Numero	Quesito Clinico
Popolazione	Adulti (>50 anni) con lesione neovascolare coroideale attiva primaria o ricorrente secondaria ad AMD neovascolare
Intervento	Farmaci anti-VEGF: aflibercept, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, faricimab
Confronto	Farmaci anti-VEGF: aflibercept, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, faricimab
Esiti	<ol style="list-style-type: none"> 1. Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline) 2. Proporzione di pazienti che ha ottenuto un miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) 3. Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (μm) Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up) 4. Eventi avversi oculari: endoftalmiti da farmaco (a qualsiasi follow up) 5. Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI) 6. Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up) 7. Morte 8. Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25) Esiti di efficacia misurati a follow up ≥ 1 anno
Disegno di studio	Revisione sistematiche (RS) di studi controllati randomizzati (RCT), qualora non disponibili sono stati cercati RCT o in mancanza di questi sono stati ricercati studi osservazionali comparativi (coorte prospettici e retrospettivi)

Quesito 2: Per i farmaci anti-VEGF analizzati quale regime di trattamento e monitoraggio è maggiormente indicato durante il primo anno di terapia e nel lungo termine (3-5 anni)

Numero	Quesito Clinico
Popolazione	Adulti (>50 anni) con lesione neovascolare coroideale attiva primaria o ricorrente secondaria ad AMD neovascolare
Intervento	Schema di monitoraggio e trattamento successivo alla loading phase di iniezioni intravitreali anti-VEGF (trattamento mensile, "PRN", "treat&extend", "observe& plan", "Wait&Extend", "Treat&Observe, trattamento trimestrale, trattamento bimensile)
Confronto	Qualsiasi altro schema di monitoraggio tra quelli inclusi sopra

Esiti	<ol style="list-style-type: none"> 1. Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - Logmar) 2. Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) 3. Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain 4. Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up) 5. Eventi avversi oculari: endoftalmiti da farmaco (a qualsiasi follow up) 6. Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI) 7. Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up) 8. Mortalità 9. Qualità della vita correlata alla vista misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25) <p>Esiti di efficacia misurati a follow up ≥ 1 anno</p>
Disegno di studio	<p>Revisione sistematiche (RS) di studi controllati randomizzati (RCT), qualora non disponibili sono stati cercati RCT o in mancanza di questi sono stati ricercati studi osservazionali comparativi (coorte prospettici e retrospettivi)</p>

Quesito 3: Le iniezioni intravitreali con gli anti-VEGF biosimilari attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri rispetto al loro prodotto di riferimento (originator) per i pazienti con AMD neovascolare?

Numero	Quesito Clinico
Popolazione	Adulti (>50 anni) con lesione neovascolare coroideale attiva primaria o ricorrente secondaria ad AMD neovascolare
Intervento	Biosimilari anti-VEGF
Confronto	Farmaco di riferimento rispetto al biosimilare anti-VEGF (originator) per l'AMD neovascolare qualsiasi schema di monitoraggio
Esiti	<ol style="list-style-type: none"> 1. Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - Logmar) 2. Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) 3. Proporzione di pazienti che hanno perso meno di 15 lettere in BCVA rispetto al basale. 4. Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain 5. Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up) 6. Eventi avversi oculari: endoftalmiti da farmaco (a qualsiasi follow up) 7. Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI) 8. Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up) 9. Mortalità 10. Qualità della vita correlata alla vista misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25) 11. Sviluppo di anticorpi anti-farmaco <p>Esiti di efficacia misurati a follow up ≥ 1 anno</p>
Disegno di studio	<p>Revisioni sistematiche della letteratura, studi controllati randomizzati (RCT) che presentano un confronto comparativo diretto tra il biosimilare e il suo prodotto di riferimento (originator)</p>

SELEZIONE DEGLI ESITI

Per i quesiti clinici il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti esprimendo un giudizio su una scala da 1 a 9 punti:

1-3 punti: esiti poco rilevanti, 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici, 7-9 punti: esiti critici. Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

Ricerca bibliografica, selezione, valutazione e sintesi della letteratura

Per il quesito clinico 1 e 2 (PICO 1 e PICO 2)

- È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE, Embase e Web of Science fino a maggio 2023 al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci anti-VEGF.
- È stata inoltre condotta una ricerca della letteratura sulle stesse banche dati, fino a maggio 2023, in relazione a valori e preferenze da parte dei pazienti, fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, impatto sull'equità e uso delle risorse. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.
- È stata effettuata un'analisi di valutazione economica per tutti i farmaci messi a confronto

Per il quesito clinico 3 (PICO 3)

- È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: CENTRAL, MEDLINE Ovid, Embase, PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), e World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (trialsearch.who.int) fino al 2 Giugno 2023 al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci anti-VEGF biosimilari.
- È stata inoltre condotta una ricerca della letteratura sulle stesse banche dati, fino a giugno 2023, in relazione a valori e preferenze da parte dei pazienti, fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, impatto sull'equità e uso delle risorse. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

Revisione sistematica della letteratura

I record risultanti dalla strategia di ricerca lanciata sui vari database sono stati valutati e selezionati in primis sulla base di titolo e abstract. Per gli articoli potenzialmente rispondenti al quesito specifico è stato reperito il full-text per la valutazione dell'eleggibilità in coerenza con i criteri di inclusione ed esclusione. Per ogni articolo ritenuto pertinente sono stati estratti i dati relativi alle caratteristiche degli studi inclusi (disegno di studio, popolazione, trattamento, esiti e risultati).

Valutazione della qualità degli studi

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi primari sono stati usati strumenti validati per i diversi disegni di studio. Per gli studi RCT sono stati utilizzati i criteri elaborati dalla Cochrane (Higgins JP, Green 1853 S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 The Cochrane Collaboration. 2011.). Ogni valutazione è stata condotta da due autori, in maniera indipendente. Sono stati valutati dunque i seguenti domini: “selection bias” tramite “sequence generation” e “allocation concealment”, “performance bias”, “detection bias”; “attrition bias”, “reporting bias” ed è stata creata una tabella che riporta il giudizio in termini di basso, alto o poco chiaro: tabella del "Rischio di distorsione" degli studi inclusi.

Nel caso di inclusione di revisioni sistematiche della letteratura (RS) sono stati considerati i risultati della valutazione della qualità riportati dagli stessi autori delle RS (RCT: risk of bias tool Cochrane). Le revisioni sistematiche della letteratura sono state considerate come fonte di dati solo se risultavano di elevata qualità metodologica alla checklist AMSTAR II e aggiornate alla più recente letteratura scientifica.

Sintesi dei risultati

I dati di esito sono stati combinati in un'analisi statistica (metanalisi) e presentati come forest plot quando applicabile o altrimenti sono stati sintetizzati in modo narrativo.

Per gli esiti dicotomici è stato presentato il rischio relativo (RR) valutando l'incertezza per ciascun risultato tramite l'intervallo di confidenza al 95% (IC al 95%). Per i dati continui è stata calcolata differenza media (MD) con i relativi IC al 95% e la differenza media standardizzata (SMD) laddove negli studi inclusi erano state utilizzate scale diverse per la misura di uno stesso esito.

Nell'interpretazione dei valori, la SMD è stata considerata "piccola" quando risultava < 0.20 , "moderata" quando era nel range 0.20-0.50, “sostanziale” quando era nel range 0.50-0.80 e "grande" se > 0.80 .

Le meta-analisi sono state eseguite utilizzando il programma Review Manager. Nel caso di inclusione di revisioni sistematiche con meta-analisi, sono stati estratti i dati combinati riportati dagli stessi autori.

Dalle prove alle raccomandazioni

Il giudizio sulla certezza/qualità delle prove per ogni singolo esito ritenuto importante o critico ha seguito i criteri e la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)” (Guyatt GH, Oxman AD, 1863 Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on

rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008, 336: 924-6.).

A questo proposito è stato utilizzato il software GRADEpro (www.gradepr.org) e sono state prodotte le “Summary of findings tables” (SoF) che riassumono i risultati rispetto alle 6 dimensioni del GRADE: disegno di studio, rischio di bias, eterogeneità dei risultati, non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

Il metodo GRADE classifica la qualità delle prove nelle seguenti categorie:

- *Alta*: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- *Moderata*: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- *Bassa*: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- *Molto bassa*: la stima dell'effetto è molto incerta.

Le SoF sono state presentate al Panel e utilizzate per facilitare la discussione tra i componenti del Panel e sviluppare le raccomandazioni.

Le evidenze e la qualità delle prove sono state incorporate nell'Evidence to Decision (EtD) framework, uno strumento utile per la formulazione delle raccomandazioni. Per ogni confronto, sono state riportate oltre alle tabelle di sintesi (summary of findings - SoF) con i risultati delle metanalisi e la valutazione della qualità delle prove, anche una sintesi sul bilancio degli effetti nonché una sintesi dei risultati degli studi che hanno valutato i valori e preferenze del paziente, l'impatto sull'equità rispetto ai trattamenti, la valutazione economica, l'accettabilità e la fattibilità del trattamento in esame. Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori e dell'uso delle risorse, è stata proposta una bozza di raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle stesse integrandole con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca tramite votazione.

Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del Panel attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa. La raccomandazione si distingue in “forte” o “debole” (o condizionata), in cui la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell'intervento stesso.

Una raccomandazione forte comporta:

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo

una piccola parte sceglie diversamente;

- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Una raccomandazione debole comporta:

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale sceglie diversamente;
- per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.

ANALISI ECONOMICA

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del processo di gestione del paziente affetto da degenerazione maculare correlata all'età (age-related macular degeneration – AMD) mediante trattamento farmacologico con i seguenti principi attivi:

- aflibercept
- bevacizumab
- ranibizumab
- brolucizumab

è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di driver specifici tra cui:

- la posologia media utilizzata per la gestione farmacologica dei pazienti mediante ricorso ai per il trattamento con i principi attivi oggetto di analisi nonché la frequenza di somministrazione
- il numero e la tipologia di interventi per il management della patologia
- il numero e la tipologia di professionisti sanitari che intervengono per la somministrazione della terapia, nonché la tempistica media di somministrazione
- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate, su base annuale, per il follow-up del paziente sottoposto a terapia farmacologica

Inoltre, è stata indagata, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, la percentuale di pazienti assistiti da un familiare/caregiver per la determinazione delle perdite di produttività (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di poter costruire ed effettuare l'analisi economica

sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN). Oltre al punto di vista del SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai caregiver/familiari all'erogazione degli interventi di cui si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

ACTIVITY BASED COSTING ANALYSIS

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

1. Identificazione delle risorse, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario ad-hoc
2. Misurazione dei costi, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica
3. Valorizzazione dei risultati: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1]

L'analisi economica considera quattro macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di tipologia e posologia di principi attivi impiegati per la realizzazione del trattamento
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e natura dei professionisti coinvolti;
- costi diretti di follow-up per il monitoraggio clinico del paziente;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono dunque espressi in termini di costo pieno annuale (primo anno ed anni successivi) di gestione del paziente mediante aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, brolocizumab.

FINANZIAMENTO

Il finanziamento della linea Guida è stato sostenuto interamente da AIMO, in quanto primo promotore del progetto. La LG è stata realizzata in autonomia ad opera del panel insieme agli esperti, ai consulenti e agli stakeholder, in merito ai

contenuti, al metodo e alle raccomandazioni.

CONFLITTO DI INTERESSE

Tutti gli esperti hanno dichiarato i loro conflitti di interesse, nei moduli in Appendice.

REVISIONE ESTERNA

La versione completa della bozza del documento è stata sottoposta al panel per una approvazione finale e poi sottoposta a due revisori esterni indipendenti per la valutazione sia dei contenuti che del metodo adottato. I revisori sono stati scelti tra esperti di nota autorevolezza e competenza sugli argomenti oggetto della Linea Guida, con rilevante pratica clinica nello specifico settore, produzione scientifica su riviste nazionali ed internazionali ad alto impatto sugli argomenti trattati ed esperienza sulla metodologia di sviluppo delle linee guida.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. Ai revisori è stato chiesto di esprimere i propri commenti in forma di domande aperte sul contenuto e di indicare eventuali integrazioni ritenute opportune e eventuali errori o passaggi la cui modifica era suggerita.

FATTORI FACILITANTI PER L'APPLICAZIONE DELLA LG

1. Alla stesura delle linee guida hanno partecipato esponenti delle principali associazioni scientifiche del settore che, attraverso la diffusione ai soci tramite i siti web, i gruppi social dedicati e all'interno del programma dei principali convegni scientifici, favoriranno la diffusione tra gli stakeholders.
2. Le LG sono state sviluppate tenendo conto dell'applicazione clinico-pratica, delle innovazioni tecnologiche e delle recenti pubblicazioni internazionali.
3. Si tratta di raccomandazioni che possono essere applicate su larga scala.

OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE DELLE LG

- I costi di alcune tecnologie innovative potrebbero rappresentare degli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni.
- Alcune raccomandazioni richiedono la disponibilità di presidi, strumenti e tecnologie non sempre disponibili in tutte le strutture che erogano questa tipologia di prestazioni.

INDICATORI DI PROCESSO

- Ind 1) Percentuale di soggetti naive affetti da AMD neovascolare non precedentemente trattati che ricevono almeno 3 Iv nei primi 90 giorni
- Ind 2) numero medio di IV in soggetti naive affetti da AMD neovascolare non precedentemente trattati nei primi 12 mesi

INDICATORI DI ESITO

- Ind 3) Laddove siano disponibili cartelle cliniche elettroniche, variazione media del visus dal basale a 12 mesi, complessivamente nei pazienti naïve affetti da AMD neovascolare nono trattati precedentemente

AGGIORNAMENTO E DIFFUSIONE

In relazione alla continua e rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle innovazioni tecniche sull'argomento della Linea Guida, il suo aggiornamento è previsto entro due anni dalla pubblicazione, mediante una revisione sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Se dovessero rendersi disponibili nuove evidenze che modificano la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, ne verrà effettuato un aggiornamento con le modalità previste dal Manuale metodologico in uso.

BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jan; 81():101-110.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Annex B: Key to evidence statements and grades of recommendations. In: SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook. 2008 edition, revised 2011. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Available at:
3. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-926. GRADE Working Group.
5. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
6. Wells G et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in metaAnalysis. Disponibile all'indirizzo: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
7. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, Guyatt GH. Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Q1

Le iniezioni intravitreali con i farmaci anti-VEGF attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri per l'AMD neovascolare?

LINEA GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE CORRELATA ALL'ETA' (AMD neovascolare)

Evidence to Decision Framework. Quesito clinico n.1

Le iniezioni intravitreali con i farmaci anti-VEGF attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri per l'AMD neovascolare?

POPOLAZIONE:

Adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD neovascolare)

INTERVENTO:

Terapia antiangiogenica : aflibercept, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, faricimab

CONFRONTO:

Terapia antiangiogenica : aflibercept, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, faricimab

ESITI PRINCIPALI:

- Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - LogMAR)
- Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS)
- Variazione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain
- Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up)
- Eventi avversi: endoftalmiti infettive (a qualsiasi follow up)
- Eventi avversi oculari: infiammazione intraoculare (IOI)
- Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up)
- Mortalità
- Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)

TIPO DI STUDI

Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica valutate con la checklist AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità.

SETTING:

Qualsiasi setting

PROSPETTIVA:

SSN

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì x Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La degenerazione maculare legata all'età, conosciuta anche più semplicemente come maculopatia, o AMD (Age-related Macular Degeneration) è la principale causa di perdita irreversibile della vista nei paesi industrializzati e la terza principale causa di cecità a livello globale (Bourne 2014; OMS 2016), Italia compresa. Si distinguono due forme di AMD, una forma Secca o Atrofica, che rappresenta circa il 90% di tutti i casi e una forma Umida o Essudativa (rappresenta circa il 10%). Per entrambe le forme esistono terapie efficaci.</p> <p>Il principale fattore di rischio di sviluppo dell'AMD è legato all'età (Klein 1992; Leibowitz 1980); altri fattori di rischio per la AMD sono sia ambientali, (come fumo, esposizione eccessiva alla luce solare, vita sedentaria e alcool) che genetici (etnia caucasica, familiarità, colore degli occhi e ipermetropia) ma anche legati alla presenza di altre patologie quali obesità, ipertensione arteriosa, disordini cardiovascolari e iperlipidemia) (Evans 2005; Friedman 2004; Swaroop 2007).</p> <p>Al livello mondiale i dati di prevalenza indicano in circa 30–50 milioni il numero di persone affette da AMD (Colin et al. 2017). In Europa, una recente revisione sistematica (Li et al. 2020) ha stimato una prevalenza della forma iniziale di AMD pari al 25,3% (IC 95% da 18,0% a 34,4%) e della forma evoluta del 2,4% (IC 95% da 1,8% a 3,3%), per tutte le età, con un aumento significativo nelle popolazioni più anziane. L'incidenza annuale aggregata di AMD tardiva era di 0,5 per 1.000 nella fascia d'età <70 anni e 6,7 per 1000 in quella con età superiore a 70 anni. In Italia gli studi PADMINI (Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Italy) ed EUREYE (European Eye Study) hanno stimato una prevalenza dell'AMD rispettivamente del 2,1% (Piermarocchi et al. 2011) e del 3,7% (Augood et al 2006).</p> <p>Si stima che ogni anno si verifichino circa 63 mila nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età.</p> <p>Per le forme umide i trattamenti di prima scelta sono i farmaci anti-angiogenici, somministrati attraverso periodiche iniezioni intravitreali. Tali terapie, pur non risolutive, permettono di bloccare il progredire della malattia e di recuperare parte del visus compromesso. Il regime terapeutico è caratterizzato da una fase iniziale cosiddetta di carico (loading phase) e da una fase di mantenimento che può essere articolata secondo diverse strategie. La dose di carico, come indicato nella maggior parte degli studi, è caratterizzata tipicamente da 3 iniezioni mensili, da iniziare il prima possibile per prevenire un danno irreversibile alla retina. Dopo la dose di carico si prosegue con la fase di mantenimento che può essere effettuata o mediante iniezioni fisse, o</p>	

mediante strategie che permettono di individualizzare la terapia per il singolo paziente ottimizzando il numero di dosi complessivo. Tali strategie di adattamento individuale della terapia possono essere “reattive” o “proattive”. Il regime al bisogno (Pro Re Nata – PRN) è una strategia reattiva che prevede di iniettare la terapia solo dopo aver dimostrato l’attività della lesione mediante l’esame dell’acuità visiva ed esami strumentali quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) e raramente angiografie. La strategia di trattamento Treat-and-Extend (T&E) è una strategia proattiva che al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia prevede il prolungamento sempre crescente degli intervalli di somministrazione fino al raggiungimento di un intervallo massimo di 12 settimane. La peculiarità T&E è che il trattamento viene iniettato in occasione di ogni rivalutazione, fattore che governa, invece, l’aumento o la diminuzione dell’intervallo libero fra i trattamenti successivi, solitamente in ragione di 2/4 settimane, in relazione alla specialità medicinale utilizzata. La risposta al trattamento è monitorata a distanze prestabilite mediante la valutazione della BCVA e l’esecuzione di OCT (Wykoff et al. 2020). Il protocollo di trattamento ideale è quello di somministrare il numero adeguato di iniezioni per ridurre contestualmente anche gli eventuali eventi avversi dovuti alla somministrazione del farmaco massimizzando i risultati favorevoli della terapia. I potenziali eventi avversi da procedura sono rari ma potrebbero anche portare a gravi conseguenze per la vista, tra questi sono contemplati l’endofalmitite, l’emorragia retinica, il distacco di retina, l’edema retinico e il distacco del vitreo e l’infiammazione intra-oculare. Sono inoltre contemplati gli eventi avversi sistemici quali gli eventi tromboembolici arteriosi e l’infarto del miocardio per i quali non vi è ad oggi evidenza certa di correlazione con i farmaci anti-VEGF registrati.

Attualmente in Italia i principali farmaci anti-VEGF per l’utilizzo intravitreale (IVT) sono quattro: aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin® o un suo biosimilare autorizzato da AIFA per l’uso intravitreale), brolocizumab (Beovu®) e ranibizumab (Lucentis®). Bevacizumab in uso oculare è off-label. Recentemente autorizzato da AIFA l’uso del faricimab (Vabysmo®) e con determina n° 602 del 2 ottobre 2023 ha approvato la rimborsabilità del farmaco per il trattamento della degenerazione maculare legata all’età neovascolare o “umida” (nAMD) e dell’edema maculare diabetico (DME). I dati di utilizzo inclusi nella piattaforma di monitoraggio AIFA, nel periodo gennaio 2013- ottobre 2019 mostrano un trend nazionale in cui, a partire dal 2016, l’aflibercept è l’anti-VEGF con il maggior numero di trattamenti occhio/mese avviati (circa 1.200), mentre i trend di ranibizumab e bevacizumab (rispettivamente a circa 1.000 e 650 trattamenti occhio/mese) si mantengono costanti nello stesso periodo (dato aggiornato ad agosto 2019). Da questa data si è osservato un netto aumento dei trattamenti avviati con il bevacizumab a livello nazionale. L’analisi con il dettaglio regionale evidenzia significative differenze nell’utilizzo dei diversi agenti anti-VEGF tra le diverse regioni (AIFA, dicembre 2020).

La scelta dei farmaci disponibili dovrebbe essere dettata non solo dall'efficacia e dalla sicurezza ma anche dai costi, dalla fattibilità, aderenza e accettabilità del trattamento.

Bibliografia

1. AIFA. Documento di appropriatezza d'uso dei medicinali intravitreali anti-VEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di bevacizumab (L. 648/96). Versione dicembre 2020.
2. Augood CA et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4): 529-35
3. Bourne 2014 Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, KeeHe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *British Journal of Ophthalmology* 2014; 98(5):629-38.
4. Brown DM et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1432-1444
5. Colijn JM et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753-1763
6. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89(5):550-3.
7. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology* 2004; 122(4):564-72
8. Klein 1992 Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(6):933-43.
9. Leibowitz 1980 Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of Ophthalmology* 1980; 24(Suppl):335-610.
10. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 Aug;104(8):1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.

11. Piermarocchi S et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; 18(3): 129-36
12. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431.
13. Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Human Molecular Genetics* 2007; 16(R2):R174-82.
14. WHO 2016 World Health Organization. Causes of blindness and visual impairment. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment (accessed 12 June 2019).
15. Wykoff CC et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. *Ophthalmol Retina* 2017; 1(4):314-321. 34. Taipale C et al. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(3): 267-273. doi: 10.1111/aos.14231.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Sulla base del quesito clinico di ricerca (si veda appendice 1A)

- è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE, Embase e Web of Science fino a maggio 2023 al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci anti-VEGF (si veda Appendice 1B).
- è stata inoltre condotta una ricerca della letteratura sulle stesse banche dati, fino a maggio 2023, in relazione a valori e preferenze da parte dei pazienti, fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, impatto sull'equità e uso delle risorse. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo (Appendice 1C).
- è stata effettuata un'analisi di valutazione economica per tutti i farmaci messi a confronto. Risultati e dettagli sono riportati nell'allegato.

Risultati

Efficacia e sicurezza

Il processo di screening degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione delle Randomized study (RS). Tale processo di selezione ha portato all'identificazione di 7 RS recenti (selezione con data di pubblicazione a partire dal 2023 fino al 2016: Patil 2022, Yin 2022, Plyukhova 2020, Solomon 2019, Pham 2019, Low 2018, Nguyen 2018) pertinenti al quesito clinico (si veda Appendice 1D -Flow diagram per la selezione degli studi e appendice 1E-Tabella degli studi esclusi da full text con ragione di esclusione).

Sulla base della pertinenza, della più recente e aggiornata strategia di ricerca e sulla base della qualità metodologica delle RS (valutate con la checklist AMSTAR II), sono state selezionate 3 RS per l'estrazione dei dati (Solomon 2019, Low 2018, Nguyen 2018) che hanno confrontato:

- bevacizumab vs ranibizumab (Solomon 2019; Low 2019)
- aflibercept vs ranibizumab (Nguyen 2018)

Per i confronti mancanti e a integrazione / aggiornamento delle RS incluse sono stati identificati 7 studi RCT in 8 pubblicazioni. Gli studi confrontavano:

- Aflibercept vs Ranibizumab (RIVAL trial: Gillies et al., 2019; Gillies et al., 2020);
- Brolocizumab vs Aflibercept (HARRIER e HAWK trial: Dugel et al. 2020, Dugel et al. 2021; MERLIN trial: Khanani et al., 2022; Mishra et al., 2022);
- Faricimab vs Aflibercept (TENAYA e LUCERNE trial: Khanani et al., 2021; Heier et al., 2022);

Nessun studio RCT è stato identificato in relazione ai seguenti confronti:

- Bevacizumab vs aflibercept
- Brolocizumab vs bevacizumab
- Brolocizumab vs ranibizumab
- Faricimab vs bevacizumab
- Faricimab vs brolocizumab
- Faricimab vs ranibizumab

Nelle Appendici 1D-1L, sono riportati il processo di selezione delle RS e degli studi RCT e le referenze degli studi inclusi, gli studi esclusi da full-text e i motivi di esclusione, la valutazione della qualità metodologica delle RS incluse, la sintesi delle principali caratteristiche delle RS incluse, le caratteristiche degli studi primari inclusi, i risultati della valutazione della qualità

metodologica delle RS (tramite la checklist AMSTAR II) e degli RCT inclusi (attraverso la checklist Risk of bias Assessment della Cochrane).

Gli esiti considerati negli studi selezionati sono stati:

1. Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline al follow-up di 1 anno, 2 anni e fine studio)
2. Proporzioni di pazienti che ha ottenuto un miglioramento dell'acuità visiva corretta -BCVA- (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS al follow-up di 1 anno, 2 anni e fine studio)
3. Variazione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain (μm) (follow-up di 1 anno, 2 anni e fine studio)
4. Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up)
5. Eventi avversi oculari: endoftalmiti infettive (a qualsiasi follow up)
6. Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI)
7. Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up)
8. Morte
9. Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)

Per ogni confronto tra farmaci anti-VEGF e per gli esiti considerati critici e importanti dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (Forest plot, Appendice 1M) e le tabelle di evidenza GRADE (Appendice 1N).

I risultati sono riportati e sintetizzati nell'EtD framework.

Di seguito si riporta una sintesi narrativa degli studi inclusi.

DETTAGLIO DEGLI STUDI INCLUSI NELLE RS PER I CONFRONTI CONSIDERATI

1. Confronto tra BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB

Nel confronto tra bevacizumab e ranibizumab, le analisi riportate sono state tratte dalla RS condotta da Solomon 2019 (Cochrane Review). Per tale confronto sono stati inclusi 10 studi RCT (3657 partecipanti) che mettevano a confronto il bevacizumab rispetto al ranibizumab (analisi di non inferiorità) (CATT 2011, IVAN 2013, Biswas 2011, GEFAL 2013, MANTA 2013, Subramanian 2010, BRAMD 2016, LUCAS 2015, Scholler 2014, SAVE AMD 2017) per un totale di 3657

pazienti. Oltre al confronto per l'analisi di non inferiorità, gli studi CATT 2011 e IVAN 2013 hanno confrontato le iniezioni mensili dei farmaci anti-VEGF a un regime di trattamento "al bisogno" dopo tre iniezioni iniziali del trattamento assegnato. Gli studi Biswas 2011, GEFAL 2013, MANTA 2013 e Subramanian 2010 hanno utilizzato quest'ultimo regime di trattamento (con una dose di 0,5 mg di ranibizumab e una dose di 1,25 mg di bevacizumab) per confrontare i due trattamenti anti-VEGF. Lo studio BRAMD 2016 ha utilizzato un programma di iniezione mensile e LUCAS 2015 ha utilizzato un protocollo " treat-and-extend " per entrambi i farmaci.

Nello studio di Scholler 2014, i partecipanti hanno ricevuto un regime di trattamento "al bisogno" con tre iniezioni iniziali di trattamento assegnato. Nello studio SAVE-AMD 2017, i ricercatori hanno somministrato una iniezione intravitreale al giorno 1 e alla settimana 4 successivamente regime PRN per il tutto il periodo di follow-up di 1 anno.

Per l'analisi sono stati combinati i dati di follow-up a 18 mesi derivanti dallo studio di Biswas 2011 con i dati di follow up a 12 mesi derivanti dagli altri RCT e sono stati combinati i gruppi con lo stesso farmaco indipendentemente dal regime di trattamento, mensile o al bisogno.

Il rischio di bias nella maggior parte dei domini è risultato "basso" e nessuno degli studi è stato finanziato dalle aziende farmaceutiche (Si veda appendice II per il dettaglio sulle caratteristiche degli studi inclusi).

Setting: Nessuno studio ha specificato il tipo di setting di esecuzione del trattamento intravitreale.

2. Confronto tra AFLIBERCEPT 2 mg VS RANIBIZUMAB

Nel confronto tra aflibercept e ranibizumab sono state riportate le analisi effettuate nella RS condotta da Nguyen 2018: cambiamento medio nel BCVA (1 anno di follow up); cambiamento medio dello spessore maculare centrale (1 anno di follow up); morte (1 anno di follow up); eventi vascolari (1 anno di follow up).

Per i restanti esiti inclusi nel PICO e votati dal panel come critici o importanti sono state effettuate le analisi estraendo i dati direttamente dagli studi primari (VIEW1 E VIEW2) a 1 anno e a 2 anni di follow-up, riportati nelle 2 pubblicazioni (Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014). La pubblicazione di Schmidt-Erfurth riporta i dati già aggregati per studi VIEW1 e VIEW2 a un follow-up di 2 anni. Per gli stessi esiti, e per il follow-up sia ad 1 anno che a 2 anni, è stato identificato uno studio RCT in 2 pubblicazioni, pubblicato successivamente alla RS di Nguyen 2018 (RIVAL: Gillies 2019 e Gillies 2020).

I 3 studi (VIEW1 e VIEW2 e RIVAL) hanno incluso un totale di 2693 pazienti trattati con aflibercept o ranibizumab.

I pazienti negli studi VIEW sono stati randomizzati ad aflibercept 0,5 mg al mese (0,5q4), 2 mg al mese (2q4), 2 mg ogni 2 mesi dopo 3 dosi mensili iniziali (2q8) o ranibizumab 0,5 mg al mese (Rq4).

Nello studio RIVAL i pazienti sono stati randomizzati ad aflibercept 2 mg o ranibizumab 0,5 mg per 3 dosi mensili (baseline, settimana 4 e settimana 8) in entrambi i trattamenti e di seguito da un regime treat-and-extend. Nel gruppo che ha ricevuto

aflibercept sono stati inclusi n. 1938 partecipanti per l'analisi di efficacia e n. 1963 per l'analisi di sicurezza; sono stati considerati invece n. 722 partecipanti per l'analisi di efficacia e n. 736 per l'analisi di sicurezza per il gruppo che ha ricevuto ranibizumab.

(Si veda appendice II per il dettaglio sulle caratteristiche degli studi inclusi).

Setting: Nessuno studio ha specificato il tipo di setting di esecuzione del trattamento intravitale.

3. Confronto tra BROLUCIZUMAB 6 MG VS AFLIBERCEPT 2 mg

Nel confronto tra brolocizumab 6 mg e aflibercept 2 mg, per gli esiti inclusi nel PICO e votati dal panel come critici o importanti, sono state effettuate le analisi estraendo i dati direttamente da 3 studi primari RCT di fase 3 (HAWK e HARRIER: Dugel et al., 2020; Dugel et al., 2021; MERLIN: Khanani et al., 2022) e da 1 studio RCT (Mishra 2022) a 48-52 settimane, a 96 e a 104 di follow-up. I 4 studi hanno incluso un totale di 2472 pazienti. In particolare, i pazienti affetti da nAMD sono stati randomizzati nello studio HAWK 1:1:1 a brolocizumab 3 mg (n = 358), brolocizumab 6 mg (n = 360), aflibercept 2 mg (n = 360) o, nello studio HARRIER, 1:1 a brolocizumab 6 mg (n = 370), aflibercept 2 mg (n = 369). In entrambi gli studi dopo una fase di carico al baseline e alle settimane 4 e 8 per entrambi i trattamenti è seguita la somministrazione di brolocizumab ogni 12 settimane e di aflibercept ogni 8 settimane. Nell'analisi in oggetto non è stato considerato il braccio dei pazienti che ha ricevuto brolocizumab 3 mg (n = 358) ma è stato considerato solo il gruppo che ha ricevuto il dosaggio in commercio di brolocizumab di 6 mg (n = 360 in HAWK e n = 370 in HARRIER) e di aflibercept a 2 mg (n = 360 HAWK e n = 369 HARRIER). Dopo 3 dosi di carico mensili, i pazienti nel braccio con brolocizumab hanno ricevuto una iniezione ogni 12 settimane (q12w) con un eventuale aggiustamento ogni 8 settimane se la malattia era in fase attiva. Aflibercept è stato somministrato a un regime di 8 settimane (q8w). Sono stati valutati i parametri visivi e anatomici. L'end-point primario è stato misurato alla settimana 48 (48w) con conferma alla 96 settimana di follow-up.

Nello studio MERLIN i pazienti sono stati randomizzati 2:1 a brolocizumab 6 mg (n = 356) o aflibercept 2 mg (n = 179) ogni 4 settimane. Sono stati valutati i parametri visivi e anatomici. L'end-point primario è stato misurato alla settimana 52, i dati al follow-up di 96 settimane e al più lungo follow-up (fine studio 104 settimane) per gli esiti di efficacia sono riportati sono stati estratti dal registro (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710564>). Il registro riporta anche il dettaglio dei dati per gli esiti di sicurezza al follow-up più lungo di 104 settimane.

Sono stati riportati i dati di esito estratti dal registro quando questi non sono stati riportati nella pubblicazione (Appendice 1M – Forest plot). Tali dati non sono stati considerati nella valutazione della qualità GRADE perché non sono stati sottoposti a peer review.

Nello studio di Mishra 2022 i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a brolocizumab 6 mg (n = 60) o aflibercept 2 mg (n = 60). Dopo 3 dosi di carico mensili, i pazienti nel braccio con brolocizumab hanno ricevuto il trattamento in regime personalizzato prore nata (PRN), aflibercept è stato somministrato a un regime di 4 settimane. Sono stati valutati i parametri visivi e anatomici. L'end-point primario è stato misurato alla settimana 12 e 48 di follow-up. I risultati riportati nella sintesi quantitativa sono relativi al follow-up a 48 settimane per poterli combinare con gli altri studi inclusi.

(Si veda appendice II per il dettaglio sulle caratteristiche degli studi inclusi).

Setting: Nessuno studio ha specificato il tipo di setting di esecuzione del trattamento intravitreale.

4. Confronto tra FARICIMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg

Nel confronto tra faricimab e aflibercept, per gli esiti inclusi nel PICO e votati dal panel come critici o importanti, sono state effettuate le analisi estraendo i dati direttamente da 2 studi primari RCT di fase 3 (TENAYA e LUCERNE: Khanani et al., 2021 e Heier et al., 2022) a 48, a 96 e a 112 settimane di follow-up (fine studio). I due trial includevano 1329 pazienti trattati con faricimab o aflibercept. I pazienti affetti da nAMD sono stati randomizzati 1:1 a faricimab 6 mg (n = 334 TENAYA; n = 331 LUCERNE) o aflibercept 2 mg (n = 337 TENAYA; n = 327 LUCERNE).

I pazienti nel braccio del faricimab hanno ricevuto una iniezione ogni 4 settimane fino alla settimana 12 (quattro iniezioni) e successivamente una dose in base alla valutazione clinica seguita da una dose ogni 16 settimane fino alla settimana 60 e infine un regime di intervallo personalizzato fino a fine studio. Aflibercept è stato somministrato ogni 4 settimane fino alla settimana 8 (tre iniezioni) successivamente un regime fisso di iniezioni ogni 8 settimane fino al termine dello studio. Sono stati valutati i parametri visivi ed anatomici. L'end-point primario è stato misurato come media delle settimane 40, 44 e 48. I dati disponibili sul registro riportano i dati sia di efficacia che di sicurezza a diversi punti temporali tra la settimana 4 e la settimana 112 (fine studio).

Nella sintesi quantitativa sono stati estratti i dati relativi all'end-point primario e a quelli secondari di efficacia e sicurezza a 96 e 112 settimane di follow-up: LUCERNE <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823300>; TENAYA <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823287> Sono stati riportati i dati di esito estratti dal registro quando questi non sono stati riportati nella pubblicazione (Appendice IM – Forest plot). Tali dati non sono stati considerati nella valutazione della qualità GRADE perché non sono stati sottoposti a peer review.

(Si veda appendice II per il dettaglio sulle caratteristiche degli studi inclusi)

ALTRE EVIDENZE (Evidenze indirette)

1 Confronti tra farmaci intravitreali anti-VEGF non supportati da evidenza diretta (confronti indiretti)

Nessuno studio RCT è stato identificato i per seguenti confronti:

- Bevacizumab vs aflibercept
- Brolucizumab vs bevacizumab
- Brolucizumab vs ranibizumab

A questo proposito, dalla ricerca della letteratura, è stata identificata una network meta-analisi (NMA) condotta da Tricco et al. 2021. L'intervento erano i farmaci anti-VEGF, da soli o in qualsiasi combinazione: aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, brolucizumab e conbercept. Tra i confronti considerati, oltre agli agenti anti-VEGF tra loro, sono stati considerati anche la terapia fotodinamica con verteporfina (PDT), i corticosteroidi (iniezione intravitreale o impianto) e la fotocoagulazione laser (Appendice 10 1., tabella 1).

La NMA ha incluso studi RCT, con disegno parallelo e cluster, condotti in pazienti di età pari o superiore a 50 anni e con AMD neovascolare.

I dati estratti dalla NMA, e riportati in Appendice 10, fanno riferimento ai soli confronti non supportati da evidenza diretta (confronti indiretti).

Si sottolinea però come i dati estratti possano essere influenzati dall'inclusione nell'analisi di una vasta gamma di altri trattamenti e confronti, inclusi nella NMA, rispetto a quelli considerati nel PICO oggetto della LG.

In appendice 10 1. è riportato quanto segue:

1. Le caratteristiche degli studi inclusi nella NMA, comprensiva della frequenza degli interventi esaminati;
2. I dati della NMA per le principali misure di esito e confronti indiretti di interesse per la LG;
3. La valutazione della certezza delle prove della Network Meta-Analysis (CINeMA) per l'esito guadagno della acuità visita;
4. I risultati dose-effetto della NMA (Fonte: Tricco et al., 2021)

2 Evidenze indirette in relazione al setting di esecuzione (ambulatorio vs sala operatoria) del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-angiogenici.

Non è stato possibile effettuare delle analisi di sottogruppo in relazione al setting di esecuzione del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF per l'esito endoftalmici.

A questo proposito è stata identificata una revisione sistematica della letteratura condotta da Tong Li et al., 2021 che comprende vari disegni di studio (RCT, studi di coorte comparativi non randomizzati, studi cross-sectional e serie di casi).

La revisione considera una popolazione che non è affetta dalla sola nAMD ma include anche pazienti con varie altre patologie oculari e riceventi iniezioni intravitreali dei farmaci anti-VEGF da soli o in combinazione con la fotocoagulazione panretinica, producendo quindi per la LG una evidenza indiretta.

In Appendice 102. sono riportati i forest plot (Fonte: Tong Li et al., 2021) per l'esito endoftalmite e colture positive nel setting ambulatoriale vs sala operatoria.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE			
<p>CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti x Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>Sono di seguito inserite le “Summary of findings tables” (in appendice le tabelle di evidenza GRADE)</p> <p style="text-align: center;">CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB</p> <p style="text-align: center;">Nel confronto Bevacizumab vs Ranibizumab vi sono prove di qualità moderata di equivalenza terapeutica</p>				
	<p>Bevacizumab vs Ranibizumab per il trattamento della nAMD (RS: Solomon 2019)</p> <p>Popolazione: nAMD; Intervento: Bevacizumab; Confronto: ranibizumab; Setting: qualsiasi</p>				
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)		
		Rischio con ranibizumab	Rischio con Bevacizumab		
			N° dei partecipanti (studi)		
			Certeza delle prove (GRADE)		
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. follow up: 1 anno		MD 0.52 inferiore (1.49 inferiore a 0.45 maggiore)	-	3190 (9 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. follow up: 2 anni		MD 1.15 inferiore (2.82 inferiore a 0.51 maggiore)	-	1295 (2 RCT) ^{7,9}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS. follow up: 1 anno	252 per 1.000	239 per 1.000 (204 a 282)	RR 0.95 (0.81 a 1.12)	3144 (8 RCT) ^{2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS. follow up: 2 anni	283 per 1.000	237 per 1.000 (181 a 314)	RR 0.84 (0.64 a 1.11)	1547 (2 RCT) ^{7,9}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a

Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal baseline misurato con OCT spectral domain (µm) follow up: 1 anno		MD 11.61 inferiore (21.55 inferiore a 1.66 inferiore)	-	2693 (6 RCT) ^{3,4,5,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal baseline misurato con OCT spectral domain (µm). follow up: 2 anni		MD 12.4 inferiore (33.83 inferiore a 9.04 maggiore)	-	1199 (2 RCT) ^{7,9}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualità della vita correlata alla vista. follow up: 1 anno	Range RR da 0.96 (0.90 a 1.04) a 1.02 (0.89 a 1.17) 548 persone (1RCT) Comparative risks* (95% CI) - Assumed risk Ranibizumab Range da 591 per 1000 a 861 per 1000 attraverso 5 domini della qualità della vita - Corresponding risk (95% CI) Bevacizumab Range da 608 per 1000 a 828 per 1000 attraverso 5 domini della qualità della vita			2739 (1 RCT) ⁷	⊕⊕⊕○ Moderata ^{b,c}

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per Inconsistency poiché I²=50%

b. NA poiché l'esito è stato valutato da 1 solo studio

c. Abbassato di un livello poiché non tutti i trial eleggibili hanno riportato l'esito e i domini relativi alla qualità della vita includono mobilità, cura di sé, attività di routine, dolore/discomfort, ansia/depressione (Solomon 2019)

Referenze

- 2014, Scholler; 2.2013, MANTA; 3.2015, LUCAS; 4.2016, BRAMD; 5.2011, Biswas; 6.2010, Subramanian; 7.2013, IVAN; 8.2013, GEFAL; 9.2011, CATT.

CONFRONTO AFLIBERCEPT 2 mg VS RANIBIZUMAB

Nel confronto Aflibercept vs Ranibizumab vi sono prove di qualità moderata di equivalenza terapeutica

Aflibercept vs Ranibizumab per il trattamento della nAMD (RS: Chu Luan Nguyen 2018; RCT: View1 e View2, RIVAL)

Popolazione: nAMD; **Intervento:** Aflibercept 2 mg; **Confronto:** Ranibizumab; **Setting:** qualsiasi

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Ranibizumab	Rischio con Aflibercept			
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. (updated) follow up: 1 anno		MD 0.39 inferiore (1.6 inferiore a 0.83 maggiore)	-	2660 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. follow up: 2 anni	In View 1 e View 2, l'aumento medio del BCVA rispetto al basale è stato in gran parte simile tra i gruppi di trattamento durante le 96 settimane dello studio. A due anni la variazione media del BCVA rispetto al basale era di 7,2 lettere e 7,9 lettere rispettivamente nei gruppi aflibercept e ranibizumab con differenze non statisticamente significative..			(2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b

CONFRONTO AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB

- Irrilevanti
- x Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. (updated) follow up: 2 anni		MD 1.2 inferiore (4.82 inferiore a 2.42 maggiore)	-	225 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ Moderata ^{c,d}
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS (updated) follow up: 1 anno	306 per 1.000	297 per 1.000 (260 a 337)	RR 0.97 (0.85 a 1.10)	2660 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS (updated) follow up: 2 anni	305 per 1.000	293 per 1.000 (253 a 335)	RR 0.96 (0.83 a 1.10)	2637 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal basale misurato con OCT spectral domain (µm). (updated) follow up: 1 anno		MD 6.62 inferiore (16.71 inferiore a 3.48 maggiore)	-	2559 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal basale misurato con OCT spectral domain (µm). (update) follow up: 2 anni		MD 31 inferiore (69.03 inferiore a 7.03 maggiore)	-	225 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ Moderata ^{c,d}
Qualità della vita correlata alla vista (NEI VFQ25 score). follow up: 1 anno		MD 0.39 inferiore (1.71 inferiore a 0.93 maggiore)	-	2412 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}

Spiegazioni

- Abbassato di 1 livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in 2 studi e per performance bias in uno studio
- Abbassato di 1 livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in 2 studi
- Non applicabile per la presenza di un solo studio
- Abbassato di un livello per imprecisione (n pazienti < 400 e ampi intervalli di confidenza)
- Abbassato di 1 livello per I2=55%

Referenze

- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al.. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*; 2014.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al.. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 2012.
- RIVAL trial
 - Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: a Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*. 2019;137(4):372-9.
 - Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: a Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198-210.

CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT

- Irrilevanti
- x Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg

Nel confronto Brolucizumab vs Aflibercept vi sono prove di qualità moderata di equivalenza terapeutica. Nel confronto tra brolucizumab e aflibercept dopo le prime 3 iniezioni mensili è possibile con Brolucizumab una estensione degli intervalli di trattamento sino a 4 mesi. Si vedano le considerazioni aggiuntive e le Giustificazioni delle Raccomandazioni per la descrizione delle differenti intensità di trattamento indicate nella scheda tecnica, che prevedono iniezioni meno frequenti dopo la loading phase per i farmaci Brolucizumab e Faricimab.

Brolucizumab 6 mg vs Aflibercept 2 mg per il trattamento della nAMD (RCT: HAWK & HARRIER, MERLIN e Mishra 2022)					
Popolazione: nAMD; Intervento: Brolucizumab 6 mg; Confronto: Aflibercept 2 mg; Setting: qualsiasi					
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Aflibercept 2 mg	Rischio con Brolucizumab 6 mg			
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane		MD 0.03 inferiore (0.1 inferiore a 0.03 maggiore)	-	2108 (4 RCT) ^{1,2,3,4,a}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. follow up: 96 settimane		MD 0.01 maggiore (1.46 inferiore a 1.49 maggiore)	-	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS. (updated) follow up: 48 settimane	278 per 1.000	315 per 1.000 (237 a 420)	RR 1.13 (0.85 a 1.51)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal baseline misurato con OCT spectral domain (µm). (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane		MD 33.01 inferiore (39.31 inferiore a 26.71 inferiore)	-	2108 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b
Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal baseline misurato con OCT spectral domain (µm). follow up: 96 settimane		MD 34.69 inferiore (50.84 inferiore a 18.53 inferiore)	-	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ Alta

Spiegazioni

- a. per la pubblicazione di Khanani 2022 MERLIN la SD è stata estratta da registro (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710564>) perché non riportata nella pubblicazione
- b. Abbassato di un livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in n. 2 studi e reporting bias per n. 1 studio non chiaro e n. 1 studio ad alto rischio
- c. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I2=70%

Referenze

1. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, . HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.. Ophthalmology; 2020.
2. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadavoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology.. Ophthalmology.; 2022.
3. Mishra, SK. Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial in Indian patients. International journal of retina and vitreous.. 2022.

Nel confronto tra brolucizumab e aflibercept dopo le prime 3 iniezioni mensili è possibile con Brolucizumab una estensione degli intervalli di trattamento sino a 4 mesi mentre per Aflibercept gli intervalli di trattamento sono bimensili in base alla scheda tecnica dei farmaci.

4. Khanani , AM. MERLIN: Phase 3a, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trial of Brolucizumab in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Persistent Retinal Fluid. Ophthalmology.. 2022.

CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg

Faricimab 6 mg vs Aflibercept 2 mg per il trattamento della nAMD (RCT: LUCERNE e TENAYA: Heier 2022) nel confronto Faricimab vs Aflibercept vi sono prove di qualità moderata di equivalenza terapeutica. Nel confronto tra Faricimab e Aflibercept dopo le prime 4 iniezione mensili è possibile con Faricimab una estensione degli intervalli di trattamento sino a 4 mesi. Si vedano le considerazioni aggiuntive e le Giustificazioni delle Raccomandazioni per la descrizione delle differenti intensità di trattamento indicate nella scheda tecnica, che prevedono iniezioni meno frequenti dopo la loading phase per i farmaci Brolucizumab e Faricimab.

Popolazione: nAMD Setting: qualsiasi Intervento: Faricimab 6 mg; Confronto: Aflibercept 2 mg					
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Aflibercept 2 mg	Rischio con Faricimab 6 mg			
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere dal baseline. Follow-up: media nelle settimane 40, 44 e 48.		MD 0.32 maggiore (0.92 inferiore a 1.56 maggiore)	-	1329 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up: media nelle settimane 40, 44 e 48.	190 per 1.000	201 per 1.000 (161 a 250)	RR 1.06 (0.85 a 1.32)	1329 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Variazione dello spessore Retinico/Maculare Centrale dal baseline misurato con OCT spectral domain (µm). Follow-up: media nelle settimane 40, 44 e 48.		MD 6.86 inferiore (12.74 inferiore a 0.98 inferiore)	-	1329 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per Eterogeneità (I2= 57%)

Referenze

1.TENAYA and LUCERNE: Heier , JS., Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet (London, England).. 2022.

Nessuna evidenza diretta nel confronto:

- Bevacizumab vs aflibercept
- Brolucizumab vs ranibizumab
- Brolucizumab vs bevacizumab

Nel confronto tra Faricimab e Aflibercept dopo le prime 4 iniezione mensili è possibile con Faricimab una estensione degli intervalli di trattamento sino a 4 mesi mentre per Aflibercept gli intervalli di trattamento sono bimensili in base alla scheda tecnica dei farmaci.

CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT

- Irrilevanti
- x Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																																	
CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti x Variato ○ Non so	CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB Nel confronto Bevacizumab vs Ranibizumab vi sono prove di qualità moderata di simile livello di sicurezza. Bevacizumab vs Ranibizumab per il trattamento della nAMD (RS: Solomon 2019) Popolazione: nAMD; Intervento: Bevacizumab; Confronto: ranibizumab; Setting: qualsiasi																																																																																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con ranibizumab</th> <th>Rischio con Bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno</td> <td colspan="2">Range RR (95% CI) da 0.51 (0.05 a 5.62) a 7.05 (0.36 a 136.28) Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Ranibizumab : < 5 per 1000 Corresponding risk Bevacizumab : < 5 per 1000 No. of participants (studies): Range 1670 a 2280 (2 a 3 studi)</td> <td></td> <td>(3 RCT)^{2,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^b</td> </tr> <tr> <td>Endoftalmiti (incluse le pseudo-endoftalmiti) follow up: 1 anno</td> <td>3 per 1.000</td> <td>5 per 1.000 (1 a 20)</td> <td>RR 1.68 (0.40 a 7.00)</td> <td>2111 (3 RCT)^{2,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td>Uveiti (evento avverso grave) follow up: 1 anno</td> <td>1 per 1.000</td> <td>5 per 1.000 (1 a 40)</td> <td>RR 4.14 (0.46 a 36.97)</td> <td>1795 (2 RCT)^{4,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td>Eventi avversi non oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno</td> <td>156 per 1.000</td> <td>179 per 1.000 (154 a 209)</td> <td>RR 1.15 (0.99 a 1.34)</td> <td>3365 (6 RCT)^{1,2,3,4,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^d</td> </tr> <tr> <td>Morte per qualsiasi causa (n pazienti deceduti) follow up: 1 anno</td> <td>16 per 1.000</td> <td>18 per 1.000 (11 a 30)</td> <td>RR 1.10 (0.66 a 1.83)</td> <td>3365 (6 RCT)^{1,2,3,4,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata</td> </tr> <tr> <td>Infarto del miocardio follow up: 1 anno</td> <td>10 per 1.000</td> <td>5 per 1.000 (2 a 12)</td> <td>RR 0.51 (0.22 a 1.19)</td> <td>3038 (5 RCT)^{1,2,4,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td>Stroke o ischemia cerebrale follow up: 1 anno</td> <td>7 per 1.000</td> <td>5 per 1.000 (2 a 12)</td> <td>RR 0.65 (0.25 a 1.67)</td> <td>3038 (5 RCT)^{1,2,4,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td>Eventi avversi da procedura (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno</td> <td>17 per 1.000</td> <td>24 per 1.000 (15 a 39)</td> <td>RR 1.41 (0.88 a 2.27)</td> <td>3365 (6 RCT)^{1,2,3,4,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td>Endoftalmiti (incluse le pseudo-endoftalmiti) follow up: 2 anni</td> <td>7 per 1.000</td> <td>12 per 1.000 (4 a 41)</td> <td>RR 1.79 (0.53 a 6.08)</td> <td>1185 (1 RCT)⁶</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^{a,c}</td> </tr> <tr> <td>Uveiti (evento avverso grave) follow up: 2 anni</td> <td>0 per 1.000</td> <td>0 per 1.000 (0 a 0)</td> <td>RR 3.18 (0.13 a 77.80)</td> <td>610 (1 RCT)⁴</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^{a,c}</td> </tr> <tr> <td>Morte per qualsiasi causa (n pazienti deceduti) follow up: 2 anni</td> <td>51 per 1.000</td> <td>58 per 1.000 (39 a 85)</td> <td>RR 1.12 (0.76 a 1.65)</td> <td>1795 (2 RCT)^{4,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td>Infarto del miocardio follow up: 2 anni</td> <td>14 per 1.000</td> <td>13 per 1.000 (6 a 28)</td> <td>RR 0.88 (0.39 a 1.94)</td> <td>1795 (2 RCT)^{4,6}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Rischio con ranibizumab	Rischio con Bevacizumab	Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	Range RR (95% CI) da 0.51 (0.05 a 5.62) a 7.05 (0.36 a 136.28) Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Ranibizumab : < 5 per 1000 Corresponding risk Bevacizumab : < 5 per 1000 No. of participants (studies): Range 1670 a 2280 (2 a 3 studi)			(3 RCT) ^{2,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	Endoftalmiti (incluse le pseudo-endoftalmiti) follow up: 1 anno	3 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 20)	RR 1.68 (0.40 a 7.00)	2111 (3 RCT) ^{2,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Uveiti (evento avverso grave) follow up: 1 anno	1 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 40)	RR 4.14 (0.46 a 36.97)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Eventi avversi non oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	156 per 1.000	179 per 1.000 (154 a 209)	RR 1.15 (0.99 a 1.34)	3365 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^d	Morte per qualsiasi causa (n pazienti deceduti) follow up: 1 anno	16 per 1.000	18 per 1.000 (11 a 30)	RR 1.10 (0.66 a 1.83)	3365 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata	Infarto del miocardio follow up: 1 anno	10 per 1.000	5 per 1.000 (2 a 12)	RR 0.51 (0.22 a 1.19)	3038 (5 RCT) ^{1,2,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Stroke o ischemia cerebrale follow up: 1 anno	7 per 1.000	5 per 1.000 (2 a 12)	RR 0.65 (0.25 a 1.67)	3038 (5 RCT) ^{1,2,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Eventi avversi da procedura (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	17 per 1.000	24 per 1.000 (15 a 39)	RR 1.41 (0.88 a 2.27)	3365 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Endoftalmiti (incluse le pseudo-endoftalmiti) follow up: 2 anni	7 per 1.000	12 per 1.000 (4 a 41)	RR 1.79 (0.53 a 6.08)	1185 (1 RCT) ⁶	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,c}	Uveiti (evento avverso grave) follow up: 2 anni	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 3.18 (0.13 a 77.80)	610 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,c}	Morte per qualsiasi causa (n pazienti deceduti) follow up: 2 anni	51 per 1.000	58 per 1.000 (39 a 85)	RR 1.12 (0.76 a 1.65)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Infarto del miocardio follow up: 2 anni	14 per 1.000	13 per 1.000 (6 a 28)	RR 0.88 (0.39 a 1.94)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Certeza delle prove (GRADE)																																																																										
		Rischio con ranibizumab	Rischio con Bevacizumab																																																																																
	Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	Range RR (95% CI) da 0.51 (0.05 a 5.62) a 7.05 (0.36 a 136.28) Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Ranibizumab : < 5 per 1000 Corresponding risk Bevacizumab : < 5 per 1000 No. of participants (studies): Range 1670 a 2280 (2 a 3 studi)			(3 RCT) ^{2,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																																																																													
	Endoftalmiti (incluse le pseudo-endoftalmiti) follow up: 1 anno	3 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 20)	RR 1.68 (0.40 a 7.00)	2111 (3 RCT) ^{2,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																													
	Uveiti (evento avverso grave) follow up: 1 anno	1 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 40)	RR 4.14 (0.46 a 36.97)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																													
	Eventi avversi non oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	156 per 1.000	179 per 1.000 (154 a 209)	RR 1.15 (0.99 a 1.34)	3365 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^d																																																																													
	Morte per qualsiasi causa (n pazienti deceduti) follow up: 1 anno	16 per 1.000	18 per 1.000 (11 a 30)	RR 1.10 (0.66 a 1.83)	3365 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata																																																																													
	Infarto del miocardio follow up: 1 anno	10 per 1.000	5 per 1.000 (2 a 12)	RR 0.51 (0.22 a 1.19)	3038 (5 RCT) ^{1,2,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																													
	Stroke o ischemia cerebrale follow up: 1 anno	7 per 1.000	5 per 1.000 (2 a 12)	RR 0.65 (0.25 a 1.67)	3038 (5 RCT) ^{1,2,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																													
	Eventi avversi da procedura (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	17 per 1.000	24 per 1.000 (15 a 39)	RR 1.41 (0.88 a 2.27)	3365 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																													
	Endoftalmiti (incluse le pseudo-endoftalmiti) follow up: 2 anni	7 per 1.000	12 per 1.000 (4 a 41)	RR 1.79 (0.53 a 6.08)	1185 (1 RCT) ⁶	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,c}																																																																													
Uveiti (evento avverso grave) follow up: 2 anni	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 3.18 (0.13 a 77.80)	610 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,c}																																																																														
Morte per qualsiasi causa (n pazienti deceduti) follow up: 2 anni	51 per 1.000	58 per 1.000 (39 a 85)	RR 1.12 (0.76 a 1.65)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																														
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	14 per 1.000	13 per 1.000 (6 a 28)	RR 0.88 (0.39 a 1.94)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																																																																														

Stroke e infarto cerebrale follow up: 2 anni	15 per 1.000	12 per 1.000 (6 a 27)	RR 0.81 (0.37 a 1.78)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
Eventi avversi gravi non oculari (≥1 evento avverso) follow up: 2 anni	297 per 1.000	356 per 1.000 (312 a 407)	RR 1.20 (1.05 a 1.37)	1795 (2 RCT) ^{4,6}	⊕⊕⊕⊕ Alta

Spiegazioni

- a. NA poiché l'esito è stato valutato da 1 solo studio
b. Abbassato di un livello per imprecisione per numero di eventi basso (< 1%) per alcuni tipi di eventi avversi anche diversi tra loro. Alcuni studi hanno riportato assenza di differenze significative tra i bracci di trattamento. (Solomon 2019)
c. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di eventi riportati e per intervalli di confidenza che attraversano la linea del non effetto (RR=1).
d. Abbassato di un livello per imprecisione perché non tutti i trial riportavano questo esito e il perché il numero di alcuni eventi avversi era piccolo nei 2 bracci di trattamento (< 1%) (Solomon 2019)

References

1. .2013, MANTA; 2.2015, LUCAS; 3.2016, BRAMD; 4.2013, IVAN; 5.2013, GEFAL; 6.2011, CATT

CONFRONTO AFLIBERCEPT 2 mg VS RANIBIZUMAB

Aflibercept vs Ranibizumab per il trattamento della nAMD (RS: Chu Luan Nguyen 2018; RCT: VIEW1 e VIEW2, RIVAL)

Nel confronto Aflibercept vs Ranibizumab vi sono prove di qualità bassa di simile livello di sicurezza

Popolazione: nAMD ; **Intervento:** Aflibercept 2 mg; **Confronto:** Ranibizumab; **Setting:** qualsiasi

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con Ranibizumab	Rischio con Aflibercept			
Eventi avversi sistemici gravi. follow up: 1 anno	139 per 1.000	138 per 1.000 (110 a 174)	RR 0.99 (0.79 a 1.25)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,d}
Eventi avversi oculari (≥1 evento avverso). (updated) follow up: 2 anni	716 per 1.000	824 per 1.000 (731 a 938)	RR 1.15 (1.02 a 1.31)	280 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕⊕ Alta ^c
Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento avverso) follow up: 1 anno	32 per 1.000	20 per 1.000 (11 a 34)	RR 0.62 (0.36 a 1.07)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{b,e}
Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento avverso). (updated) follow up: 2 anni	38 per 1.000	33 per 1.000 (22 a 51)	RR 0.87 (0.57 a 1.34)	2699 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Eventi avversi non oculari gravi (≥1 evento avverso). (updated) follow up: 2 anni	355 per 1.000	390 per 1.000 (287 a 528)	RR 1.10 (0.81 a 1.49)	280 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ Moderata ^{c,e}
Endoftalmiti (evento avverso grave) follow up: 1 anno	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 a 8)	RR 0.33 (0.07 a 1.61)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Endoftalmiti (evento avverso grave). (updated) follow up: 2 anni	7 per 1.000	4 per 1.000 (2 a 11)	RR 0.62 (0.23 a 1.68)	2699 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,e,f}

CONFRONTO AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- x Variano
- Non so

Aumento della pressione intraoculare follow up: 1 anno	2 per 1.000	1 per 1.000 (0 a 12)	RR 0.65 (0.06 a 7.18)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Aumento della pressione intraoculare. (updated) follow up: 2 anni	5 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 20)	RR 1.00 (0.27 a 3.67)	2699 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Infarto del miocardio non fatale. follow up: 1 anno	10 per 1.000	8 per 1.000 (3 a 21)	RR 0.82 (0.32 a 2.09)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Infarto del miocardio non fatale. (updated) follow up: 2 anni	19 per 1.000	13 per 1.000 (6 a 24)	RR 0.66 (0.34 a 1.28)	2699 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Stroke non fatale. follow up: 1 anno	2 per 1.000	4 per 1.000 (1 a 35)	RR 2.61 (0.33 a 20.82)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Stroke non fatale. (updated) follow up: 2 anni	15 per 1.000	12 per 1.000 (5 a 25)	RR 0.77 (0.35 a 1.70)	2699 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Morte per evento vascolare. follow up: 1 anno	3 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 23)	RR 1.47 (0.32 a 6.77)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Morte per evento vascolare follow up: 2 anni	5 per 1.000	13 per 1.000 (4 a 44)	RR 2.61 (0.79 a 8.64)	2419 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}
Morte (n pazienti deceduti per qualsiasi causa). (updated) follow up: 2 anni	21 per 1.000	43 per 1.000 (11 a 169)	RR 2.03 (0.52 a 7.95)	280 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ Bassa ^{c,g}

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in 2 studi e per performance bias in uno studio
b. Abbassato di 1 livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in 2 studi
c. Non applicabile per la presenza di un solo studio
d. Abbassato di 1 livello per I²=75%
e. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di eventi (< n. 300) e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto (RR=1)
f. Abbassato di 1 livello per inconsistency (I²=65%)
g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per basso numero di eventi e di partecipanti e intervalli di confidenza ampi che includono la linea del non effetto (RR=1)

Referenze

- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al.. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. . Ophthalmology; 2014.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al.. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. . Ophthalmology 2012; 2012.
- RIVAL trial
 - Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: a Randomized Clinical Trial. JAMA ophthalmology. 2019;137(4):372-9.
 - Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: a Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). Ophthalmology. 2020;127(2):198-210..

CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- x Variano
- Non so

CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg

Nel confronto Brolocizumab vs Aflibercept vi sono prove di qualità bassa/moderata di livello di sicurezza simile per la maggior parte di eventi avversi eccetto per eventi avversi oculari gravi più comuni, per quanto rari, con Brolocizumab. Si vedano le considerazioni aggiuntive e le giustificazioni delle raccomandazioni per la descrizione delle differenti intensità di trattamento indicate nella scheda tecnica, che prevedono iniezioni meno frequenti dopo la loading phase per i farmaci Brolocizumab e Faricimab

Brolucizumab 6 mg vs Aflibercept 2 mg per il trattamento della nAMD (RCT: HAWK & HARRIER)

Popolazione: nAMD

Setting: qualsiasi

Intervento: Brolocizumab 6 mg; Confronto: Aflibercept 2 mg

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Aflibercept 2 mg	Rischio con Brolocizumab 6 mg			
Eventi avversi oculari (≥ 1 evento avverso). (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane	378 per 1.000	408 per 1.000 (367 a 453)	RR 1.08 (0.97 a 1.20)	2108 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Eventi avversi oculari (≥ 1 evento avverso). follow up: 96 settimane	517 per 1.000	538 per 1.000 (491 a 595)	RR 1.04 (0.95 a 1.15)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventi avversi oculari gravi (≥ 1 evento avverso). (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane	8 per 1.000	27 per 1.000 (12 a 60)	RR 3.44 (1.51 a 7.81)	1994 (3 RCT) ^{1,2,4}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
Eventi avversi oculari gravi (≥ 1 evento avverso). follow up: 96 settimane	15 per 1.000	34 per 1.000 (17 a 69)	RR 2.27 (1.13 a 4.58)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata
Eventi avversi non oculari (≥ 1 evento avverso). (update) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane	642 per 1.000	629 per 1.000 (591 a 674)	RR 0.98 (0.92 a 1.05)	1994 (3 RCT) ^{1,2,4}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
Eventi avversi non oculari gravi (≥ 1 evento avverso). (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane	150 per 1.000	115 per 1.000 (91 a 145)	RR 0.77 (0.61 a 0.97)	1994 (3 RCT) ^{1,2,4}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
Morte (n pazienti deceduti per qualsiasi causa). (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane	11 per 1.000	12 per 1.000 (5 a 28)	RR 1.06 (0.45 a 2.50)	1994 (3 RCT) ^{1,2,4}	⊕⊕○○ Bassa ^{c,d}
Aumento della pressione intraoculare follow up: 48 settimane	23 per 1.000	29 per 1.000 (15 a 54)	RR 1.23 (0.66 a 2.32)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^d
Aumento della pressione intraoculare follow up: 96 settimane	41 per 1.000	37 per 1.000 (22 a 62)	RR 0.90 (0.54 a 1.50)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^d
Uveiti. (updated) follow up: intervallo 48 settimane a 52 settimane	2 per 1.000	13 per 1.000 (46 a 344)	RR 5.71 (1.56 a 20.87)	1994 (3 RCT) ^{1,2,4}	⊕⊕○○ Bassa ^{c,e}

I pazienti che ricevono Brolocizumab possono essere soggetti ad eventi oculari infiammatori con una incidenza sino al 4 % da RCT. Negli studi di real word l'incidenza complessiva di infiammazione oculare e/o occlusione vascolare retinica è stata del 2,4% (255 su 10.654 occhi) e del 2,4% (268 su 11.161 occhi) per i gruppi IRIS e Komodo, rispettivamente, e vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, 0,6% (59 su 11.161 occhi) 10 654 occhi e 63 su 11 161 occhi), rispettivamente. La decisione di utilizzare brolocizumab dipende da una valutazione rischio-beneficio condivisa con il paziente. Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albin TA, Kaiser PK, B G, Agashivala N, Yu JS, Wykoff CC, MacCumber MW. Safety Outcomes of Brolocizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results

Uveiti. follow up: 96 settimane	1 per 1.000	11 per 1.000 (2 a 57)	RR 7.66 (1.40 a 41.84)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^e
Uveiti (evento avverso grave) follow up: 48 settimane	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 5.99 (0.72 a 49.65)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^d
Uveiti (evento avverso grave) follow up: 96 settimane	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 5.99 (0.72 a 49.65)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^d
Endoftalmiti. (updated) follow up: 52 settimane	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 1.51 (0.06 a 36.94)	535 (1 RCT) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{c,f,g}
Endoftalmiti; (evento avverso grave) follow up: 48 settimane	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 4.00 (0.45 a 35.65)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^g
Endoftalmiti (evento avverso grave) follow up: 96 settimane	1 per 1.000	4 per 1.000 (1 a 26)	RR 3.00 (0.47 a 18.96)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^g
Infiammazione Intraoculare (IOI) (updated)) follow up: 52 settimane	140 per 1.000	123 per 1.000 (78 a 196)	RR 0.88 (0.56 a 1.40)	535 (1 RCT) ⁴	⊕⊕○○ Bassa ^{c,f,h}
Infiammazione intraoculare combinata: irite e uveite (IOI) follow up: 96 settimane	4 per 1.000	27 per 1.000 (8 a 92)	RR 6.66 (1.99 a 22.30)	1459 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^e

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in n. 2 studi e reporting bias per n. 1 studio non chiaro e n. 1 studio ad alto rischio
b. Abbassato di 1 livello per inconsistency (I²=79%)
c. Abbassato di un livello per rischio di bias non chiaro per selection bias in n. 1 studio e reporting bias per n. 1 studio ad alto rischio
d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto (RR=1)
e. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto (n. eventi < 50) e intervalli di confidenza molto ampi
f. Non applicabile per presenza di un solo studio
g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto (n. eventi <10) e intervalli di confidenza molto ampi che includono la linea del non effetto (RR=1)
h. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto (n. eventi <100) e intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto (RR=1)

Referenze

- Dugel PU, Koh A Ogura Y Jaffe GJ Schmidt-Erfurth U Brown DM Gomes AV Warburton J Weichselberger A Holz FG, . HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.. Ophthalmology; 2020.
- Dugel PU, Singh RP,Koh A,Ogura Y,Weissgerber G,Gedif K,Jaffe GJ,Tadayoni R,Schmidt-Erfurth U,Holz FG.. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology.. Ophthalmology.; 2022.
- Mishra, SK. Efficacy and safety of brolicizumab versus aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial in Indian patients. International journal of retina and vitreous.. 2022.
- Khanani , AM. MERLIN: Phase 3a, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trial of Brolicizumab in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Persistent Retinal Fluid. Ophthalmology.. 2022.
- Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albin TA, Kaiser PK, B G, Agashivala N, Yu JS, Wykoff CC, MacCumber MW. Safety Outcomes of Brolicizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. JAMA Ophthalmol. 2022 Jan 1;140(1):20-28. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4585. PMID: 34817566; PMCID: PMC8613703.

CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg

nel confronto Faricimab vs Aflibercept vi sono prove di qualità bassa di simile livello di sicurezza. Non vi sono evidenze di differenza nella sicurezza dei due farmaci nel contesto degli studi randomizzati controllati

From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. JAMA Ophthalmol. 2022 Jan 1;140(1):20-28. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4585. PMID: 34817566; PMCID: PMC8613703.

**CONFRONTO
FARUCUMAB VS
AFLIBERCEPT**

- Grandi
- Moderati
- x Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

**Faricimab 6 mg vs Aflibercept 2 mg per il trattamento della nAMD
(RCT: LUCERNE e TENAYA: Heier 2022)**

Popolazione: nAMD; **Intervento:** Faricimab 6 mg; **Confronto:** Aflibercept 2 mg; **Setting:** qualsiasi

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Aflibercept 2 mg	Rischio con Faricimab 6 mg			
Eventi avversi oculari (≥1 evento avverso). follow up: 48 settimane	372 per 1.000	383 per 1.000 (334 a 438)	RR 1.03 (0.90 a 1.18)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventi avversi non oculari (≥1 evento avverso). follow up: 48 settimane	548 per 1.000	521 per 1.000 (472 a 576)	RR 0.95 (0.86 a 1.05)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento avverso). follow up: 48 settimane	20 per 1.000	16 per 1.000 (7 a 37)	RR 0.84 (0.38 a 1.87)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Eventi avversi non oculari gravi (≥1 evento avverso). follow up: 48 settimane	124 per 1.000	103 per 1.000 (76 a 139)	RR 0.83 (0.61 a 1.12)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Infiammazione intraoculare (IOI) follow up: 48 settimane	12 per 1.000	19 per 1.000 (8 a 47)	RR 1.61 (0.67 a 3.86)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Endoftalimiti (evento avverso grave). follow up: 48 settimane	2 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 12)	RR 0.33 (0.01 a 8.03)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b
Uveiti (evento avverso grave). follow up: 48 settimane	2 per 1.000	2 per 1.000 (0 a 20)	RR 1.59 (0.20 a 12.91)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b
Ictus non fatale follow up: 48 settimane	2 per 1.000	2 per 1.000 (0 a 14)	RR 1.49 (0.25 a 8.98)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b
Infarto del miocardio non fatale follow up: 48 settimane	3 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 27)	RR 1.49 (0.25 a 8.92)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b
Aumento pressione intraoculare follow up: 48 settimane	23 per 1.000	26 per 1.000 (13 a 51)	RR 1.13 (0.57 a 2.24)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b
Aumento della pressione intraoculare (evento avverso grave) associato alla somministrazione di anti VEGF. follow up: 48 settimane	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 2.95 (0.12 a 72.27)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b
Morte (n pazienti deceduti per qualsiasi causa) follow up: 48 settimane	5 per 1.000	3 per 1.000 (1 a 16)	RR 0.71 (0.14 a 3.59)	1326 (2 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per OIS non raggiunto e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto (RR=1)

b. Abbassato di 2 livelli per OIS non raggiunto e intervalli di confidenza molto ampi che includono la linea del non effetto (RR=1)

Referenze

1.TENAYA and LUCERNE: Heier, JS., Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet (London, England).. 2022.

Nessuna evidenza diretta nel confronto:

- Bevacizumab vs aflibercept
- Brolucizumab vs bevacizumab
- Brolucizumab vs ranibizumab

Certeza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa x Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso <p>CONFRONTO AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> x Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso <p>CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT</p> <ul style="list-style-type: none"> x Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB Complessivamente la certezza delle prove è "moderata" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p> <p>CONFRONTO AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p> <p>CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p>	

<p>CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT</p> <p>○ Molto bassa x Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso</p>	<p>CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p> <p>Nessuna evidenza diretta nel confronto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bevacizumab vs aflibercept ● Brolucizumab vs bevacizumab ● Brolucizumab vs ranibizumab ● Faricimab vs bevacizumab ● Faricimab vs brolucizumab ● Faricimab vs ranibizumab 	
--	---	--

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità x Probabile non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità</p>	<p>Sono stati identificati quattro studi osservazionali (Skelly et al.,2022; Ozdemir et al.,2022; Gallego-Pinazo et al., 2021; Bhagat et al.,2020).</p> <p>Skelly et al., 2022. Studio cross-sectional, multicentrico (Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Francia, Spagna, Germania, Italia, Giappone, Taiwan, e Australia) con lo scopo di identificare le preferenze dei pazienti rispetto ai vari aspetti del trattamento per AMD forma umida. Lo studio ha previsto una survey online, autosomministrata, che includeva sei dimensioni: 1) effetto del trattamento, 2) carico psicofisico dovuto ai sintomi (3) carico psicofisico relativo al trattamento e alle visite, (4) eventi avversi legati al trattamento, (5) impatto della patologia sullo svolgimento delle attività quotidiane e (6) impatto della patologia sul benessere psicologico. Ciascuna dimensione includeva diversi attributi che potevano essere selezionati dagli intervistati.</p>	

Lo studio ha arruolato 466 partecipanti (età media 68 anni, 54% donne) che hanno ricevuto un trattamento con farmaci intravitreali per una media di 3,9 anni (SD10). Tra le dimensioni considerate, l'effetto del trattamento, il carico psicofisico dei sintomi della patologia e il rischio di eventi avversi sono state considerate le più importanti. Tali preferenze non differivano in maniera significativa tra i 10 paesi coinvolti nello studio.

Ozdemir et al.,2022, studio cross-sectional condotto a Singapore su pazienti affetti da AMD. Lo studio era basato sull'approccio Discrete Choice Experiment che ha valutato le preferenze e l'importanza attribuita alla dimensione "convenienza" (frequenza delle visite e delle iniezioni), agli esiti del trattamento con anti- VEGF e ai costi di farmaci out-of-pocket. L'indagine ha coinvolto 184 pazienti ai quali è stato chiesto di identificare le utilità associate a diversi profili di trattamento in cui le variabili considerate erano (1) il numero totale di visite in clinica in un anno (6/9/12 visite/anno); (2) il numero di iniezioni in 12 mesi, (4/6/9/12 iniezioni per anno); (3) la qualità della vista (buona, moderata, scarsa); (4) il controllo dell'edema retinico (ben-controllato, moderatamente controllato o poco controllato); (5) lo status del farmaco (on-label o off label); e (6) il costo annuale dei farmaci out-of-pocket per il trattamento dell' nAMD.

In generale, la qualità della vista è stata considerata l'attributo più importante dal campione di pazienti in esame (34%), seguito dal costo del farmaco out-of-pocket (24%). **La frequenza totale delle visite, lo status del farmaco e l'edema della retinico sono stati gli attributi meno importanti** (15%, 12% e 11%, rispettivamente). **A parità di esito clinico e costo del farmaco, i pazienti preferiscono un numero inferiore di visite mentre la sola frequenza delle iniezioni sembra non avere impatto sulle preferenze del paziente e rappresenta l'attributo meno importante (4%).**

Gallego-Pinazo et al.,2021. Studio basato su focus group, ha esplorato le preferenze e i punti di vista sui trattamenti intravitreali sia da parte di pazienti over 50 anni con AMD trattati per almeno due anni sia da parte di specialisti oculisti del Servizio Sanitario spagnolo. L'analisi dei dati ha evidenziato come l'effetto del trattamento sulla funzione visiva e le modalità di monitoraggio rappresentano i principali "driver" sulla decisione terapeutica. Come atteso, considerato il forte impatto della perdita della vista sulla qualità della vita e sulle principali attività nella vita quotidiana, **il miglioramento della funzione visiva assume un ruolo determinante sia per i pazienti che per gli specialisti**. Entrambi erano disponibili ad **accettare un incremento dei costi fino al 50% per il raggiungimento di questo esito**. La frequenza di monitoraggio è stata il secondo "driver" importante, in particolare l'opzione "**minor frequenza**" è stata selezionata come **schema preferito**, soprattutto dagli specialisti.

Bhagat et al., 2020 ha condotto una survey coinvolgendo pazienti con nAMD o DME trattati in tre centri specializzati statunitensi. Attraverso piccoli focus groups sono stati identificati 5 attributi importanti collegati al trattamento: esiti sulla vista, costi da parte delle assicurazioni, costi affrontati dai pazienti per il trattamento e il tipo di farmaco (drug label status). L'analisi "Discrete choice conjoint" ha permesso di stimare l'importanza relativa di ogni attributo da parte dell'intero gruppo, stratificato poi per età e livello di educazione.

Il miglioramento della vista rappresenta per i pazienti il fattore più importante associato alla terapia anti-VEGF, **seguito dal basso costo dei farmaci on-label e minore frequenza di trattamento.** Età e livello di educazione non sembrano influenzare i risultati.

Bibliografia

1. Bhagat D, Kirby B, Bhatt H, Jager R, George M, Sheth V. Patient Preferences Associated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. Clin Ophthalmol. 2020 Oct 1;14:2975-2982. doi: 10.2147/OPTH.S273564. PMID: 33061283
2. Gallego-Pinazo R, Pina-Marin B, Comellas M, Aceituno S, Gómez-Baldó L, Blanch C; AMD-Manage investigators. Patient and retina specialists' preferences in neovascular age-related macular degeneration treatment. A discrete choice experiment. PLoS One. 2021 Dec 31;16(12):e0261955. doi: 10.1371/journal.pone.0261955.
3. Ozdemir S, Finkelstein E, Lee JJ, Too IHK, Teo KYC, Tan ACS, Wong TY, Cheung GCM. Understanding patient preferences in anti-VEGF treatment options for age-related macular degeneration. PLoS One. 2022 Aug 11;17(8):e0272301. doi: 10.1371/journal.pone.0272301.
4. Skelly A, Taylor N, Fasser C, Malkowski JP, Goswamy P, Downey L. Patient Preferences in the Management of Wet Age-Related Macular Degeneration: A Conjoint Analysis. Adv Ther (2022) 39:4808–4820. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02248-5>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

1.CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB

- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- x Non favorisce né il confronto né

1 CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB (Solomon 2019)

Sostanziale equivalenza per gli effetti desiderabili e indesiderabili.

- l'intervento
- Probabilmente favorisce
- l'intervento
- Favorisce
- l'intervento
- Varia
- Non so

2. CONFRONTO AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB

- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- x Non favorisce né il confronto né l'intervento
- Probabilmente favorisce
- l'intervento
- Favorisce
- l'intervento
- Varia
- Non so

2 CONFRONTO AFLIBERCEPT 2 mg VS RANIBIZUMAB

Sostanziale equivalenza per gli effetti desiderabili e indesiderabili.

3. CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT

- Favorisce il confronto
- x Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né il confronto né l'intervento
- Probabilmente favorisce
- l'intervento
- Favorisce
- l'intervento
- Varia

3 CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg

Si riscontrano eventi avversi oculari gravi nel trattamento con brolucizumab (valutazione della qualità moderata). I pazienti che ricevono Brolucizumab possono essere soggetti ad eventi oculari infiammatori con una incidenza fino al 4 % da RCT. Negli studi di real word l'incidenza complessiva di infiammazione oculare e/o occlusione vascolare retinica è stata del 2,4% (255 su 10.654 occhi) e del 2,4% (268 su 11.161 occhi) per i gruppi IRIS e Komodo, rispettivamente, e vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, 0,6% (59 su 11.161 occhi) 10 654 occhi e 63 su 11 161 occhi), rispettivamente. La decisione di utilizzare brolucizumab dipende da una valutazione rischio-beneficio condivisa con il paziente.

Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albin TA, Kaiser PK, B G, Agashivala N, Yu JS, Wykoff CC, MacCumber MW. Safety Outcomes of Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. JAMA Ophthalmol. 2022 Jan 1;140(1):20-28. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4585. PMID: 34817566; PMCID: PMC8613703.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Non so 4.CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto x Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>4 CONFRONTO FARICIMAB VS AFLIBERCEPT 2 mg</p> <p>Sostanziale equivalenza per gli effetti desiderabili e indesiderabili.</p>	
---	--	--

Risorse necessarie
 Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati x Varia ○ Non so 	<p>Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)</p> <p>I costi totali sono inferiori con bevacizumab rispetto agli altri farmaci (ranibizumab, aflibercept e brolucizumab) in tutti i riferimenti temporali considerati</p> <table border="1" data-bbox="296 1101 1770 1388"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th> <th>1° anno</th> <th>2°- 5° anno</th> <th>> 5° anno</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aflibercept</td> <td>€8.706,58</td> <td>€6.544,86</td> <td>€6.356,33</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab</td> <td>€2.118,33</td> <td>€1.285,26</td> <td>€1.133,24</td> </tr> <tr> <td>Ranibizumab</td> <td>€13.386,56</td> <td>€5.655,79</td> <td>€5.641,94</td> </tr> <tr> <td>Brolucizumab</td> <td>€7.144,90</td> <td>€5.213,53</td> <td>€4.944,95</td> </tr> <tr> <td>Faricimab</td> <td>€8.074,36</td> <td>€4.902,74</td> <td>€4.643,75</td> </tr> </tbody> </table>	Farmaco	1° anno	2°- 5° anno	> 5° anno	Aflibercept	€8.706,58	€6.544,86	€6.356,33	Bevacizumab	€2.118,33	€1.285,26	€1.133,24	Ranibizumab	€13.386,56	€5.655,79	€5.641,94	Brolucizumab	€7.144,90	€5.213,53	€4.944,95	Faricimab	€8.074,36	€4.902,74	€4.643,75	
Farmaco	1° anno	2°- 5° anno	> 5° anno																							
Aflibercept	€8.706,58	€6.544,86	€6.356,33																							
Bevacizumab	€2.118,33	€1.285,26	€1.133,24																							
Ranibizumab	€13.386,56	€5.655,79	€5.641,94																							
Brolucizumab	€7.144,90	€5.213,53	€4.944,95																							
Faricimab	€8.074,36	€4.902,74	€4.643,75																							

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual é la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa x Bassa ○ Alta ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)</p> <p>La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi consiste nelle scarse prove disponibili in letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, in particolare nel contesto italiano.</p> <p>Di conseguenza, nella presente analisi è stato fatto ricorso ad una survey che ha visto coinvolti un pool di clinici al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione degli interventi qui trattati.</p> <p>Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura scientifica.</p> <p>(Valutazione soggettiva da un pool di esperti per non disponibilità di fonti informative più robuste).</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità x Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>Si considera una potenziale disuguaglianza di accesso alle terapie e di persistenza nel trattamento.</p> <p>Nel contesto nazionale dove vi è una sostanziale copertura pubblica del costo del farmaco, potenzialmente non si crea disuguaglianza rispetto al tipo di farmaco utilizzato. Differenza di accesso a farmaci più recenti potrebbe verificarsi qualora il paziente si rivolga a strutture sanitarie in regime privato.</p> <p>La ricerca della letteratura ha identificato sei studi (Malik et al. 2021; Berkowitz et al.,2021; Hollingworth et al.,2017; More et al.,2018; Finger et al.,2017; Obeid et al.,2018)</p> <p>Malik et al.,2021. Studio di coorte retrospettivo condotto negli Stati Uniti ha esplorato i fattori demografici associati alla scelta, da parte di pazienti con AMD, tra un farmaco anti-VEGF off-label, efficace ed economico, e un farmaco più efficace e più costoso, approvato dalla FDA statunitense. In particolare, ai pazienti è stato chiesto di scegliere tra bevacizumab (circa \$100 per dose) o aflibercept (circa \$2000 per dose). Tra i pazienti di età superiore a 65 anni la scelta è stata ugualmente distribuita tra i due farmaci (48% aflibercept vs 52% bevacizumab), così come tra le donne (52% aflibercept vs 48% bevacizumab); gli uomini hanno invece preferito il bevacizumab (59%) rispetto all'aflibercept (41%).</p>	

Berkowitz et al.,2021. Studio di coorte, condotto negli Stati Uniti, che ha analizzato le caratteristiche dei pazienti che partecipano ai trial clinici registrati sull'efficacia dei farmaci intravitreali per il trattamento di diverse patologie oculari, tra le quali l'AMD, e approvati successivamente dall'FDA statunitense. I risultati mostrano, nel periodo 2000-2020, **una crescente partecipazione di persone di origine asiatica, spagnola o latina. Nessuna variazione invece nell'arruolamento di persone afro-americane**, nonostante l'incremento del numero di persone affette da AMD nella popolazione statunitense.

Le cause possono ascrivere a un **mancato arruolamento dei candidati legato alla disponibilità di risorse economiche, ai problemi logistici, alla professione esercitata, alla scarsa fiducia nel sistema sanitario e alla capacità di comprendere le procedure.**

Hollingworth et al 2017, studio longitudinale condotto nel Regno Unito. Ha valutato l'impatto dell'aumento dell'uso e dei costi dei farmaci anti-VEGF sulle disuguaglianze. **Lo studio riporta che, a partire dal 2005, il numero di trattamenti con anti-VEGF è aumentato di anno in anno, con un incremento pari al 215% dal 2010/2011 al 2014/2015, così come il costo. Parallelamente è stato osservato un aumento delle disuguaglianze nell'accesso alle cure.** Nel periodo 2014/2015 è stata osservata una sostanziale variabilità tra le varie aree del paese, anche dopo aggiustamento per età, etnia, sesso o livello di deprivazione. Il tasso di procedure nelle aree ad "alto utilizzo" è risultato essere circa 9 volte più alto rispetto alle zone "a basso utilizzo". In particolare, è stata evidenziata un'estrema variabilità nell'accesso al trattamento con anti-VEGF nelle zone meridionali del Regno Unito, nonostante la presenza di numerose strutture ospedaliere e indipendentemente dalle caratteristiche demografiche (età e genere) della popolazione affetta da AMD.

More et al 2018, studio retrospettivo condotto su 786 pazienti affetti da AMD e in trattamento con aflibercept. Lo studio ha indagato eventuali disuguaglianze nella gravità della patologia, nel completamento della terapia e negli esiti clinici in base allo stato socio-economico (SES) e distanza dall'ospedale.

Per quanto riguarda il completamento della terapia, lo studio riporta una differenza significativa tra pazienti nei vari livelli di stato socio-economico, mostrando che **una maggiore proporzione di pazienti (26,5%) che non porta a termine il trattamento vive nelle zone più deprivate.** Viceversa non è stata riscontrata nessuna differenza tra pazienti, nel completamento del trattamento, sulla base della loro residenza.

Per quanto riguarda gli esiti del trattamento, è stato rilevato che una proporzione maggiore di pazienti con deficit visivo (perdita maggiore o uguale a 15 lettere) abitava in zone decentrate, ma la differenza non era statisticamente significativa.

Nessuna associazione tra distanza dalla clinica oculistica e gli esiti del trattamento.

Finger 2017, studio australiano che ha analizzato i dati provenienti da diverse fonti e banche dati, a livello nazionale e regionale, relativi all'incidenza di AMD, alla disponibilità dei farmaci anti-VEGF e delle strutture dedicate al trattamento di AMD. Lo studio riporta che, nel periodo 2010-2014, circa il 50% dei casi AMD incidenti non era stato trattato. In accordo con la distribuzione della popolazione nel paese, il maggior numero di casi non trattati era localizzato nelle grandi aree urbane. Tuttavia la proporzione di casi non trattati era maggiore nelle zone più periferiche, mentre un maggior numero di oculisti era localizzato nei 3 stati con maggior numero di abitanti. **Nell'analisi multivariata alcuni fattori, come la distribuzione di oculisti nel territorio, la residenza in aree rurali più periferiche, la barriera linguistica e un'età maggiore di 60 anni, sono associati ad una maggiore proporzione di casi di AMD non trattati.**

Obeid 2018, studio retrospettivo di coorte condotto negli Stati Uniti per valutare la percentuale di pazienti persi al follow up dopo aver ricevuto iniezioni intravitreali con farmaci anti-VEGF. Tra i 9007 pazienti con AMD trattati in clinica (età media 81.2 anni [DS 8.8]), il 22% (n=2003) era perso al follow up entro 12 mesi. Tra questi, il 92,6% non ha ricevuto nessuna ulteriore visita di follow up e solo il 7,4% l'ha ricevuta dopo 12 mesi. La percentuale di persone perse al follow up aumenta con l'aumentare dell'età, con tassi del 15.8% tra pazienti over 80 fino al 35.7% tra pazienti di età maggiore di 90 anni. Anche l'appartenenza ad un gruppo etnico, il reddito e la distanza dalla clinica sembrano essere fattori di rischio direttamente correlabili alla perdita di follow up.

Per quest'ultimo fattore lo studio ha riportato una percentuale di abbandoni pari al 21.7% tra persone che vivono entro 10 miglia dalla clinica, 21.6% tra quelli che vivono tra 11 e 20 miglia e 27,5% di persi al FU oltre le 30 miglia.

Bibliografia

1. Berkowitz ST, Groth SL, Gangaputra S, Patel S. Racial/Ethnic Disparities in Ophthalmology Clinical Trials Resulting in US Food and Drug Administration Drug Approvals From 2000 to 2020. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Jun 1;139(6):629-637. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.0857.
2. Finger RP, Xie J, Fotis K, Parikh S, Cummins R, Mitchell P, Guymer RH. Disparities in access to anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Mar;45(2):143-151. doi: 10.1111/ceo.12804.
3. Hollingworth W, Jones T, Reeves BC, et al. A longitudinal study to assess the frequency and cost of anti-vascular endothelial therapy, and inequalities in access, in England between 2005 and 2015. *BMJ Open* 2017;7:e018289. doi:10.1136/bmjopen-2017-018289
4. Malik D, Cao X, Sanchez JC, Gao T, Qian J, Montaner S, Sodhi A. Factors Associated With a Patient's Decision to Select a Cost-effective vs the Most Effective Therapy for Their Own Eye Disease. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e2037880. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37880.
5. More P, Almuhtaseb H, Smith D, Fraser S, Lotery AJ. Socio-economic status and outcomes for patients with age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2019 Aug;33(8):1224-1231. doi: 10.1038/s41433-019-0393-3.

	<p>6. Obeid A, Gao X, Ali FS, Aderman CM, Shahlaee A, Adam MK, Kasi SK, Hyman L, Ho AC, Hsu J. Loss to Follow-up Among Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Who Received Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. JAMA Ophthalmol. 2018 Nov 1;136(11):1251-1259. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3578.</p>	
--	---	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO BROLUCIZUMAB vs AFLIBERCEPT</p> <ul style="list-style-type: none"> o No o Probabilmente no o Probabilmente si o Si x Varia o Non so <p>CONFRONTO BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB, AFLIBERCEPT NEL CONFRONTO TRA LORO</p> <ul style="list-style-type: none"> o No o Probabilmente no x Probabilmente si o Si o Varia o Non so 	<p>I pazienti potrebbero preferire farmaci con minore frequenza di somministrazione L'accettabilità appare simile per aflibercept, ranibizumab e bevacizumab.</p> <p>La ricerca della letteratura ha identificato studi che riguardano l'accettabilità dei trattamenti da parte dei pazienti (n. 12 studi) e studi di accettabilità e aderenza al trattamento durante il periodo pandemico da COVID-19 (n. 2).</p> <p><i>Accettabilità da parte dei pazienti</i></p> <p>Thier et al. 2022, studio qualitativo condotto in Germania per indagare le barriere e le esperienze riportate da pazienti con nAMD in trattamento con iniezioni di farmaci anti-VEGF. Sulla base della provenienza geografica (es. aree urbane e aree rurali), fattori socio-demografici (es. vivere soli, stato civile, ecc.) e fattori clinici (tempo dalla diagnosi, forma di AMD, gravità del deficit visivo) è stato selezionato un campione di 22 partecipanti con nAMD (14 donne; range di età 70–95 anni). Attraverso interviste strutturate, face to face, sono stati identificati 4 temi relativi all'esperienza dell'iniezione: esperienza fisica, emotiva, relazione con il medico e con il personale sanitario. Nel complesso, la terapia con anti-VEGF è stata percepita come un trattamento non confortevole, associato a dolore di intensità variabile e ansia. Anche l'interazione e la comunicazione con il personale sanitario sembra avere un ruolo importante nella percezione del trattamento con anti-VEGF e, in generale, nella percezione della patologia.</p> <p>Talks et al., 2021 ha approfondito alcuni aspetti comportamentali e ambientali, già affrontati nella revisione di Okada et al. 2021, che possono avere un impatto sull'aderenza al trattamento con anti-VEGF in pazienti con nAMD. Lo studio ha previsto sia interviste strutturate rivolte a pazienti, aderenti e non aderenti al trattamento, arruolati da diversi paesi (Germania, Francia e Regno Unito), sia una survey rivolta ai medici che li hanno in carico. L'analisi dei contenuti ha portato all'identificazione dei seguenti temi legati all'aderenza: 1) trasparenza nella comunicazione tra paziente e specialista e tempo dedicato da parte</p>	<p>Nel confronto tra brolocizumab e aflibercept dopo le prime 3 iniezioni mensili è possibile con Brolocizumab una estensione degli intervalli di trattamento sino a 4 mesi mentre per Aflibercept gli intervalli di trattamento sono bimensili in base alla scheda tecnica dei farmaci.</p> <p>Nel confronto tra Faricimab e Aflibercept dopo le prime 4 iniezioni mensili è possibile con Brolocizumab una estensione degli intervalli di trattamento sino a 4 mesi mentre per Aflibercept gli intervalli di trattamento sono bimensili in base alla scheda tecnica dei farmaci.</p>

dell'équipe nel corso del trattamento; 2) regolarità nelle visite e condivisione degli appuntamenti pianificati; 3) fattori paziente-dipendente come la storia familiare di nAMD, la consapevolezza sull'importanza della patologia, la minore età (approssimativamente 70 anni), nessuna necessità di supporto da parte dei caregiver, una diagnosi recente e una buona risposta al trattamento. Infine, anche aspetti pratici come la facilità nel trasporto e la presenza di un parcheggio nei pressi del centro di cura, sono stati considerati elementi che possono favorire una maggiore aderenza al trattamento.

Sheth et al., 2022, abstract di convegno, studio multicentrico condotto negli Stati Uniti, Regno Unito e Canada arruolando adulti con nAMD (n=219) o DME (n=148), trattati con iniezioni anti-VEGF per più di 12 mesi, presso centri specialistici. Attraverso una survey lo studio ha indagato la percezione da parte dei partecipanti sugli esiti del trattamento e gli eventuali ostacoli al trattamento. In generale è stato riportato un buon livello di soddisfazione per il trattamento con gli anti-VEGF. La percentuale di persone che non si è recata ad almeno una visita nei precedenti 12 mesi è stata pari al 12% tra i pazienti con DME e 4% tra i pazienti con nAMD, con distribuzioni diverse nei vari paesi.

Tra gli ostacoli riportati vi erano motivazioni legate al trattamento, fattori dovuti all'organizzazione del centro di cura e la pandemia da COVID-19. Circa la metà dei partecipanti intervistati ha riportato alcune difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane dovute al trattamento. Tra i pazienti in età lavorativa (n = 55), 34 (62%) hanno riportato un calo di produttività dovuto alle assenze sul posto di lavoro.

Viola et al., 2022, abstract di convegno, riporta i risultati di uno studio quali-quantitativo per valutare le preferenze e la soddisfazione del paziente con nAMD/DME ed eventuali barriere percepite che possono avere un effetto sull'aderenza al trattamento con iniezioni anti-VEGF. Lo studio ha inizialmente intervistato un campione di pazienti in trattamento da più di 12 mesi dal Canada, Francia, Germania, Italia, Spagna e Stati Uniti. Sulla base dei risultati delle interviste è stata successivamente condotta una survey rivolta ad un numero maggiore di pazienti in trattamento (288 pz con nAMD e 179 pz con DME). L'analisi quantitativa ha evidenziato potenziali barriere sia legate al trattamento (es. dolore, paura per l'iniezione) sia a problematiche di tipo logistico (es. tempo di attesa per le visite, capacità di prenotare un appuntamento). L'analisi ha inoltre evidenziato che la maggioranza dei pazienti intervistati (81%) ha interrotto le attività di routine nei giorni precedenti il trattamento con anti-VEGF, ha incontrato difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane dovute al trattamento (44%) e ha riportato un impatto sulla produttività lavorativa per le assenze dovute al trattamento (63%).

Calles-Monar et al., 2022 studio retrospettivo, ha esplorato il livello di soddisfazione in pazienti con diagnosi di nAMD in trattamento con anti-VEGF da almeno un anno presso un servizio oftalmico in Spagna. Attraverso interviste individuali i

partecipanti (n=100) hanno completato la EuroQol Visual Analog Scale (EQ VAS) e il Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire (MacTSQ).

Tra i partecipanti allo studio, la maggioranza (n=70) ha riportato di preferire la visita con il medico e l'iniezione con anti-VEGF nel corso della stessa giornata e, per i pazienti trattati per entrambi gli occhi (n = 49), di preferire il trattamento in giorni separati (n = 31). I maschi e i pazienti che riportavano un miglioramento dell'acuità visiva si dichiaravano più soddisfatti rispetto ai pazienti che avevano ricevuto un numero maggiore di iniezioni e un trattamento in entrambi gli occhi. Una maggiore qualità della vita correlata alla salute era indice di maggiore soddisfazione. I fattori indipendenti associati alla bassa soddisfazione erano il sesso femminile (odds ratio [OR] 6,84), il doversi recare da soli in clinica (OR 8,51), la durata più lunga del trattamento (OR 0,62), il trattamento di entrambi gli occhi (OR 3,54) e la sofferenza nel declino dell'acuità visiva (OR 3,30). L'analisi delle risposte al questionario ha infine evidenziato che i pazienti vorrebbero ottenere maggiori informazioni e la disponibilità di centri di cura più vicini alle proprie case.

Khurana et al., 2023, studio retrospettivo condotto su una coorte di persone con AMD, selezionati dall'American Academy of Ophthalmology IRIS Registry, un registro che raccoglie i dati provenienti dalle cartelle cliniche di circa 3002 centri oftalmici distribuiti in vari paesi degli Stati Uniti. Lo studio ha indagato i livelli di aderenza e persistenza al trattamento con farmaci intravitreali anti-VEGF a 6 e 12 mesi di follow-up.

Tra il primo gennaio 2013 e il 31 dicembre 2015 lo studio ha arruolato 185.138 occhi corrispondenti a 156.327 pz con nAMD in trattamento con farmaci intravitreali anti-VEGF. A 12 mesi dall'ultima iniezione il tasso di abbandono era pari all'11,6% dell'intera coorte. Il tasso di abbandono era più alto nelle persone con età maggiore di 76 anni, negli uomini, nelle persone afro-americane, con diabete, persone sottoposte ad una sola iniezione e provviste di un'assicurazione con Medicaid.

Nella stessa coorte il tasso di non persistenza a 6 mesi dall'ultima iniezione era pari al 14,3%. Anche per questo esito, fattori come l'età avanzata, il genere maschile, la presenza di diabete, l'etnia e lo stato assicurativo aumentavano la probabilità di non persistenza al trattamento con anti-VEGF.

Shahzad et al., 2023 ha condotto una revisione sistematica della letteratura per indagare la prevalenza di non aderenza/non persistenza al trattamento con anti-VEGF e le barriere e motivazioni associate all'aderenza nei diversi stadi della patologia oculari.

La revisione ha identificato 52 studi, di cui 43 hanno indagato la non aderenza / non persistenza al trattamento in pazienti con nAMD e 15 studi in pazienti affetti da retinopatia diabetica/edema maculare. Nel complesso sono stati arruolati 409.215 pazienti provenienti soprattutto dagli Stati Uniti e Germania.

Nel complesso, nel campione esaminato, il livello di non aderenza alle visite per la somministrazione di iniezioni intravitreali variava tra 15,0% e il 95,6%, mentre la prevalenza di pazienti non persistenti era tra il 2,9% il 43%.

Tra le motivazioni per la mancata aderenza vi era l'insoddisfazione per l'effetto del trattamento, l'età avanzata e la presenza di comorbilità, la difficoltà a gestire gli appuntamenti, motivi legati alla distanza, all'isolamento sociale e al viaggio da affrontare, la mancanza di tempo e gli impegni familiari, il miglioramento percepito, il timore delle iniezioni, la perdita di motivazioni, insoddisfazione nei servizi, sensazione di disagio e dolore.

Okada et al 2021, revisione sistematica che ha indagato i fattori e le barriere che influenzano la non aderenza terapeutica e la non persistenza al trattamento in pazienti con nAMD che si sottopongono a iniezioni con farmaci anti-VEGF. La revisione ha incluso 37 studi osservazionali, condotti in maggioranza in Europa e Stati Uniti, in popolazioni prevalentemente caucasiche.

Gli studi riportano una mancata aderenza al trattamento o agli appuntamenti di monitoraggio estremamente variabile, con un range dal 32% al 95%. La scarsa persistenza al trattamento si manifesta più spesso entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Tra i principali fattori di rischio di non aderenza è riportata una minore acuità visiva al baseline e, in generale, lo stato di salute. Molti pazienti, tuttavia, hanno segnalato anche **la paura delle iniezioni come principale barriera (21%), riportando un certo disagio dopo la loro somministrazione.** Di contro, una volta che il paziente è in trattamento diminuisce la probabilità di una scarsa aderenza. Anche l'età avanzata e la presenza di comorbilità, il livello socio-economico, il servizio sanitario e l'equipe clinica rappresentano ulteriori fattori di rischio.

Thier et al. 2020, meta-sintesi che ha incluso 24 studi qualitativi con lo scopo di indagare i timori dell'anziano affetto da AMD e le barriere rispetto al trattamento anti-VEGF.

L'analisi qualitativa ha riportato i motivi per cui i pazienti abbandonano la terapia: trattamento inefficace, età avanzata, difficoltà pratica nel raggiungere lo studio medico (anche in termini di costi), coinvolgimento dei familiari, costo del trattamento, mancanza di fiducia nel medico, mancanza di un trattamento alternativo, mancanza di informazioni chiare da parte del personale sanitario e comparsa di effetti collaterali.

Boyle et al. 2015, revisione sistematica che ha esaminato le **esperienze dei pazienti in trattamento con anti-VEGF**, in particolare le barriere all'aderenza al trattamento e i fattori che influenzano la percezione di dolore. La revisione ha incluso 10 studi nei quali le informazioni sono state raccolte tramite interviste telefoniche prima dell'iniezione con anti-VEGF e dopo una o due settimane, con valutazione del dolore post- iniezione. La revisione ha riportato i seguenti temi:

Dolore e disagio

Alcune fasi della procedura di trattamento con anti-VEGF (iniezione, applicazione del telo sterile, inserimento dello speculum e la rimozione del telo sterile) sono associate a livelli diversi di disagio da parte del paziente.

Tipo di anestetico e effetti sul livello del dolore

Nei vari studi non è stata riscontrata una differenza significativa nel livello di dolore sperimentato durante l'iniezione intravitreale, utilizzando diversi agenti anestetici e diverse modalità di somministrazione. Il dolore è stato valutato utilizzando una scala con un punteggio da 0 a 10 (0 indica assenza di dolore e 10 grave dolore), somministrata ai pazienti immediatamente dopo l'iniezione.

Altri fattori

Il numero di iniezioni precedenti, i fattori clinici e demografici sembrano essere associati alla percezione di dolore durante il trattamento. Alcuni studi riportano che il dolore riferito è minore nelle femmine, nelle persone con età maggiore di 65 anni e se l'iniezione ha interessato il quadrante inferiore sinistro dell'occhio.

Paura e ansia

I risultati di serie di casi hanno mostrato che l'intervento intravitreale per AMD può provocare nei pazienti paura e apprensione, soprattutto per l'idea dell'iniezione intraoculare, per la possibilità di perdita della vista come effetto collaterale e per il timore di non essere adeguatamente coinvolto nel processo di cura.

Sobolewska et al.,2021 ha riportato i risultati di una survey condotta coinvolgendo 60 pazienti in cura presso 5 centri oculistici francesi, trattati con ranibizumab, aflibercept o bevacizumab ai quali è stato somministrato il questionario "Adherence Barriers Questionnaire Intravitreal Therapy (ABQ-IVT)". Il **questionario** include 17 domande (punteggio da 17 a 58) **sulle barriere e i potenziali motivi per la non aderenza al trattamento** intravitreale a lungo termine con anti-VEGF. Un paziente è stato definito non aderente se aveva periodi di assenza >56 giorni tra l'ultimo trattamento intravitreale e/o OCT e l'appuntamento previsto.

Sulla base del periodo di follow up sono stati individuati 3 gruppi di pazienti, accoppiati per età e genere: gruppo 1 con follow-up ≤ 30 mesi; gruppo 2 con follow-up tra >30 mesi e ≤ 60 mesi; gruppo 3 con follow-up > 60 mesi. Lo studio ha evidenziato che interruzioni >56 giorni sono state registrate nel 39%, 89%, e 100% dei pazienti del gruppo 1, 2, e 3, rispettivamente.

Il punteggio totale ottenuto con l'ABQ-IVT varia in maniera significativa tra i 3 gruppi ed è negativamente associato al numero di visite di follow up nei gruppi 2 e 3. Viceversa, **nel gruppo 1 è stata osservata una correlazione positiva tra il punteggio totale e la distanza tra l'abitazione e il centro di cura.**

Per quanto riguarda le barriere riportate dai pazienti, nel gruppo 1, il 50% dei partecipanti ha riportato di avere incontrato più barriere nell'aderenza al trattamento. Nel gruppo 2 e 3, tutti i pazienti hanno riportato di aver incontrato delle barriere.

Obeid et al.,2018, studio retrospettivo di coorte condotto negli Stati Uniti per valutare la percentuale di pazienti persi al follow up (FU) dopo aver ricevuto iniezioni intravitreali con farmaci anti-VEGF. Tra i 9007 pazienti con AMD trattati nella clinica (età media 81.2 anni [DS 8.8]), il 22% (n=2003) è stato perso al follow up entro 12 mesi. Tra questi pazienti, il 92,6% non ha ricevuto nessuna ulteriore visita di follow up e solo il 7,4% l'ha ricevuta dopo 12 mesi. **La percentuale di persone perse al FU aumenta con l'aumentare dell'età, con tassi del 15.8% tra pazienti con età superiore a 80 anni, fino al 35.7% tra pazienti di età maggiore di 90 anni. Anche l'appartenenza ad un gruppo etnico, il reddito e la distanza dalla clinica sembrano essere fattori di rischio direttamente correlabili alla perdita di follow up.**

Per quest'ultimo fattore lo studio ha riportato una percentuale di abbandoni pari al 21.7% tra persone che vivono entro 10 miglia dalla clinica, 21.6% tra quelli che vivono tra 11 e 20 miglia e 27,5% di persi al FU oltre le 30 miglia

Bibliografia

1. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C. Experiences of patients undergoing anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Psychol Health Med.* 2015;20(3):296-310. doi: 10.1080/13548506.2014.936886. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25034616
2. Calles-Monar PS, Sanabria MR, Alonso-Tarancon AM, Coco-Martin RM, Mayo-Isca A. Modifiable Determinants of Satisfaction with Intravitreal Treatment in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drugs Aging.* 2022 May;39(5):355-366. doi: 10.1007/s40266-022-00937-y. Epub 2022 Apr 29.
3. Khurana RN, Li C, Lum F. Loss to Follow-up in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the United States in the IRIS® Registry. *Ophthalmology.* 2023 Feb 28:S0161-6420(23)00132-X. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.02.021
4. Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C, Paladini L, Barratt J, Wong TY, Loewenstein A. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. *Ophthalmology.* 2021 Feb;128(2):234-247. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.07.060.
5. Obeid A, Gao X, Ali FS, Aderman CM, Shahlaee A, Adam MK, Kasi SK, Hyman L, Ho AC, Hsu J. Loss to Follow-up Among Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Who Received Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Nov 1;136(11):1251-1259. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3578.
6. Shahzad H, Mahmood S, McGee S, Hubbard J, Haque S, Paudyal V, Denniston AK, Hill LJ, Jalal Z. Non-adherence and non-persistence to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023 Jun 2;12(1):92. doi: 10.1186/s13643-023-02261-x.

	<ol style="list-style-type: none"> 7. Sheth V, Peto T, Lambert J, Lewis H, Barbier V, Gentile B, Mirt M, Chi G. Patient Experience with Anti-VEGF Intravitreal Injections in Neovascular Age-related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Multinational Observational Study. <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2022;63(7): 4205-A0133 8. Sobolewska B, Sabsabi, M, Ziemssen F. Importance of Treatment Duration: Unmasking Barriers and Discovering the Reasons for Undertreatment of Anti-VEGF Agents in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>Clinical ophthalmology</i> 2021;15: 4317-4326 9. Talks SJ, Daien V, Aslam T, Barratt J, Biberger A, Wong, T. Y, Hirst C. Investigating barriers to long-term anti-vascular endothelial growth-factor (anti-VEGF) treatment adherence in neovascular age-related macular degeneration: A multicenter study. <i>European Society of Retina Specialists Congress, EURETINA 2021. Virtual.</i> 10. Thier A, Holmberg C. The patients' view: age-related macular degeneration and its effects - a meta-synthesis. <i>Disabil Rehabil.</i> 2022 Mar;44(5):661-671. doi: 10.1080/09638288.2020.1775901. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32574120. 11. Thier A, Breuning M, Wolfram C, Zeitz O, Holmberg C. Emotional and physical experiences of people with neovascular age-related macular degeneration during the injection process in Germany: a qualitative study. <i>BMJ Open.</i> 2022 Jun 15;12(6):e058266. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058266. 12. Viola, F et al. Patient Experience With Anti-VEGF Intravitreal Injections and the Impact on Following a Treatment Management Plan: A Mixed-Methods Study. <i>Quality of Life Research</i> 2022;31: Supplement 2:S126 	
--	--	--

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB, AFLIBERCEPT</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no x Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so <p>CONFRONTO BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB, AFLIBERCEPT NEL CONFRONTO TRA LORO</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no x Probabilmente si ○ Si 	<p>PROPOSTA: la fattibilità potrebbe essere migliore per brolucizumab, faricimab e eylea 8mg, rispetto agli altri farmaci per la minore frequenza di iniezioni. Tuttavia i dati provengono da studi sperimentali e non da osservazioni della pratica clinica nel contesto nazionale</p> <p>La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 10 studi, di cui n. 3 sono RS (Gale et al.,2023; Finger et al.,2020; Gregg et al.,2017) che riportano dati sulla fattibilità del trattamento di iniezioni intravitreali di anti-VEGF in pazienti affetti da AMD.</p> <p><i>Fattibilità dal punto di vista del servizio sanitario</i></p> <p>Kim et al., 2022. abstract di convegno, ha riportato i risultati di un'indagine condotta negli Stati Uniti coinvolgendo 73 oftalmologi e specialisti della retina e nel trattamento di nAMD. Lo scopo dello studio era quello di valutare l'impatto di fattori clinici e non clinici sulle prescrizioni di farmaci anti-VEGF a persone affette da nAMD.</p>	<p>L'ottimizzazione della gestione dei pazienti migliora la qualità, l'efficacia e la produttività e quindi aumenta la capacità. Questa azione include la scelta di setting di chirurgia ambulatoriale per la somministrazione delle terapie intravitreali. L'accesso limitato al trattamento qualora fosse vincolato esclusivamente e/o all'ambiente ospedaliero, implicherebbe un</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 	<p>Il costo out-of pocket e la disponibilità di una copertura sanitaria sono state le principali barriere che maggiormente hanno influenzato la scelta nella prescrizione. La maggioranza dei medici ha riportato il ruolo delle compagnie assicuratrici nel limitare o negare l'accesso a trattamenti anti-VEGF ritenuti appropriati dai medici stessi.</p> <p>Per i farmaci anti-VEGF approvati per nAMD (aflibercept, brolucizumab, ranibizumab), il 55% dei medici ha riportato la necessità di avere un'autorizzazione precedente alla prescrizione mentre per il bevacizumab il 77% dei medici ha riportato una disponibilità senza restrizioni e solo il 10% un'autorizzazione precedente alla prescrizione. I principali driver che maggiormente hanno influenzato la scelta nella prescrizione sono stati la percezione di efficacia clinica in termini di miglioramento dell'acuità visiva (68%), la funzionalità acquisita dai pazienti (48%), i costi out-of-pocket (45%), le evidenze disponibili a favore del trattamento (44%), l'aderenza da parte dei pazienti (38%) e la copertura sanitaria (37%).</p> <p>Finger et al., 2020, revisione sistematica che ha valutato l'impatto economico della terapia con anti-VEGF sul servizio sanitario, oltre che sul miglioramento degli esiti nei pazienti in trattamento con anti-VEGF. Tredici studi hanno riportato stime sui costi associati all'introduzione di anti-VEGF. La maggioranza degli studi, condotti nei paesi industrializzati, ha evidenziato un aumento dei costi di cura della AMD dovuti all'introduzione delle terapie anti-VEGF e un simultaneo decremento dei costi delle opzioni terapeutiche disponibili (es. terapia fotodinamica). Uno studio riporta che il numero di pazienti con AMD è più che raddoppiato nel 2006 rispetto al 1994; questo incremento è stato associato ad un incremento dei costi dei trattamenti che ha avuto un grande impatto sui costi totali per la cura dell'AMD.</p> <p>Gregg et al. 2017, revisione sistematica che ha valutato il ruolo di infermieri oftalmici nelle strutture dedicate alla somministrazione di iniezioni intravitreali di ranibizumab in pazienti affetti da AMD. La revisione ha incluso cinque studi, condotti in maggioranza nel Regno Unito.</p> <p>Uno studio ha riportato che alcuni esiti clinici, come l'acuità visiva, il tasso di complicanze e il dolore riferito in seguito a iniezioni eseguite da infermieri specializzati e da medici oculisti, sono comparabili.</p> <p>Tutti gli studi riportano che l'infermiere oftalmico ha assunto un ruolo fondamentale nei servizi dedicati, determinando un miglioramento nella qualità del servizio stesso. Per gli studi condotti nel Regno Unito, viene sottolineato come il processo che ha reso possibile questa ridefinizione degli ambiti di cura ha previsto la definizione di linee guida e lo sviluppo di percorsi standardizzati, l'acquisizione di conoscenze e di nuove competenze da parte del personale infermieristico, soprattutto attraverso il confronto con professionisti esperti. In tre studi è stato sviluppato un consenso informato modificato per prevedere il ruolo dell'infermiere oftalmico nella somministrazione dei farmaci.</p> <p>Uno studio ha segnalato una maggiore soddisfazione da parte del paziente verso le procedure eseguite dall'infermiere.</p>	<p>trattamento insufficiente o ritardato e, in definitiva, scarsi risultati.</p> <p>Veritti D, Sarao V, Chhablani J, Loewenstein A, Lanzetta P; Società Italiana della Retina (SIR) Study Group; Intravitreal Injection Setting Study Group (I2SG). The ideal intravitreal injection setting: office, ambulatory surgery room or operating theatre? A narrative review and international survey. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Nov;261(11):3299-3306. doi: 10.1007/s00417-023-06108-y. Epub 2023 May 18. PMID: 37199802; PMCID: PMC10587024.</p> <p>Lanzetta P. Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Dec;259(12):3561-3567. doi: 10.1007/s00417-021-05451-2. Epub 2021</p>
---	---	---

Teo et al.,2020 descrive la fattibilità della somministrazione di iniezioni intravitreali da parte di infermieri in una struttura dedicata al trattamento di patologie oculari, a Singapore in un ospedale oculistico terziario.

Sono state eseguite in totale 8599 iniezioni intravitreali anti-VEGF. Nel corso del follow-up non sono stati rilevati casi di complicanze gravi. Sono stati intervistati 135 pazienti che hanno ricevuto le iniezioni effettuate dall'infermiere e dal medico. Nessuna differenza in termini di qualità tecnica e comunicazione è stata riportata tra coloro che si sono sottoposti alle terapie con un infermiere o con un medico. Per 934 pazienti, il tempo di attesa è stato significativamente più breve con l'infermiere ($3,6 \pm 10,3$ min) rispetto al medico ($35,3 \pm 32,3$ min) e in media, sono stati risparmiati 19,7 min ($p < 0.01$).

Conclusioni: Con un programma di formazione ben organizzato, la procedura di somministrazione del farmaco è sicura, accettabile e a basso costo. Con l'aumento della domanda di trattamento con le iniezioni intravitreali anti-VEGF, la eventuale somministrazione anche da parte di un infermiere può rappresentare un modello di cura alternativo per i sistemi sanitari a livello globale.

Perrone et al.,2022, studio di coorte, retrospettivo, che ha analizzato sia la farmaco-utilizzazione di farmaci anti-VEGF sia i costi sanitari per pazienti con AMD e altre patologie oculari. Lo studio, condotto in diverse regioni italiane, ha arruolato 3879 pazienti con AMD, 82.2% trattati con Ranibizumab, 15.8% con Aflibercept e 2% con Pegaptanib. Durante i 3 anni di follow up il numero medio di prescrizioni è diminuito per tutti i farmaci analizzati, così come i costi sanitari. Il trend osservato suggerisce una tendenza **al sotto-trattamento tra i pazienti AMD che potrebbe portare ad un peggioramento degli esiti clinici e un maggiore consumo di risorse sanitarie.**

Eriksson et al.,2017 (abstract), studio danese che ha valutato l'impatto sulle risorse sanitarie e sui costi diretti, non associati al farmaco, al variare della frequenza di iniezioni con aflibercept e ranibizumab e quindi del regime di trattamento. A parità di efficacia, la somministrazione di aflibercept è associata ad un minore carico di malattia, minor numero di iniezioni e un minore utilizzo di risorse sanitarie. Tale riduzione di risorse si riflette in un potenziale risparmio di circa 240 euro.

Fattibilità dal punto di vista del clinico

Uhr et al.,2021 ha riportato i risultati di una survey online che ha coinvolto 2782 oculisti esperti di retina appartenenti all'American Society of Retina Specialists (ASRS). La survey aveva l'obiettivo di esplorare la pratica clinica e i protocolli utilizzati per la somministrazione di terapie intravitreali con farmaci anti VEGF. La maggioranza dei partecipanti (71.6%, 285/398) ha dichiarato di effettuare iniezioni in un ambulatorio mentre il 22.9% (91/398) usa una sala dedicata. Solo il 5.5% (22/398) attua la procedura in sala operatoria. Tra i rispondenti, il 52.4% (11/20) di quelli che dichiarano di utilizzare la sala

Oct 20. PMID:
34669026; PMCID:
PMC8526354.

operatoria operano in Europa, i rimanenti in Messico, America centrale e del sud, o nelle regioni dell'Asia-Pacifico. Nessun oculista che pratica negli Stati Uniti ha dichiarato di utilizzare la sala operatoria.

Fattibilità dal punto di vista del paziente, caregiver, clinici

Gale et al., 2023, ha condotto una revisione sistematica della letteratura per descrivere la percezione, da parte delle persone con nAMD in trattamento con anti-VEGF, sull'importanza degli esiti (patient-reported Outcomes- PRO) e la percezione, da parte dei caregiver, sul carico psicofisico (burden). La revisione ha identificato 63 pubblicazioni relative a studi condotti in maggioranza in singoli centri di cura (>50%), prevalentemente in Europa occidentale, Nord America, Australia e Giappone. La maggioranza degli studi ha indagato la qualità della vita ($n = 25$) e gli esiti di salute mentale ($n = 13$). Per quanto riguarda l'impatto sui caregiver, una survey condotta in nove paesi (Australia, Brasile, Canada, Francia, Germania, Italia, Giappone, Spagna e Regno Unito) ha coinvolto 910 pazienti con nAMD e 890 caregiver. Lo studio ha previsto la somministrazione di un questionario composto da 29 domande. La maggioranza degli intervistati ha riferito la necessità di essere presenti alle visite di controllo (>60%) e di essere coinvolti nelle decisioni relative al trattamento con anti-VEGF (>80%); molti caregivers (>30%) hanno inoltre dichiarato di aver ridotto l'assistenza domiciliare dopo l'inizio del trattamento mentre più del 30% dei caregiver ha riportato un disagio per la frequenza degli appuntamenti. Alcuni studi hanno riportato che circa 2/3 dei pz richiedono di essere accompagnati presso il centro di cura e uno studio riporta che la mancata disponibilità da parte dei caregiver può influenzare l'aderenza al trattamento con anti-VEGF.

Giocanti-Aurégan et al., 2022 ha condotto uno studio cross sectional per valutare le barriere e le preferenze verso i trattamenti anti-VEGF sia da parte di pazienti con nAMD e DME che caregivers e specialisti della retina provenienti da diversi paesi come Stati Uniti, Canada, Francia, Germania, Italia and Spagna. Lo studio, attraverso una serie di interviste, ha mostrato che circa l'81% dei pazienti e il 44% dei caregivers ritiene che il trattamento con le iniezioni con anti-VEGF influenzi negativamente la qualità della vita e lo svolgimento delle attività non solo il giorno del trattamento ma anche quello precedente e successivo. Inoltre, circa il 26% dei caregivers di nAMD e il 39% di DME ha riportato un impatto negativo sulla produttività lavorativa. **Tra le barriere espresse dai partecipanti allo studio**, sono stati individuati gli eventi avversi dovuti al trattamento, inclusi dolore e disagio (67% pazienti, 66% caregivers), paura e ansia verso l'iniezione (54% pazienti e 42% caregivers), scarse conoscenze sul trattamento (21% pazienti e 13% caregivers) e difficoltà nella relazione medico-paziente (18% pazienti e 8% caregivers). Altre barriere espresse sono state relative ad aspetti logistici come frequenza delle visite (26% pazienti e 18% caregivers), gli spostamenti presso la struttura (20% pazienti e 19% caregivers), il tempo di attesa per la visita (12% pazienti e 11% caregivers), la capacità di prendere gli appuntamenti (12% pazienti e 5% caregivers), l'impatto

finanziario (9% pazienti e 15% caregivers), fattori clinici come la percezione dell'efficacia del trattamento da parte del paziente (16% pazienti e 15% caregivers). Barriere simili sono state identificate da parte degli specialisti anche se per alcuni aspetti sono state osservate delle differenze.

Bolme et al.,2020, studio randomizzato di non inferiorità che ha arruolato pazienti con AMD, edema maculare, e occlusione venosa retinica, in cura presso un centro oculistico in Norvegia, dal 2015 al 2017. I partecipanti sono stati assegnati a due bracci: un gruppo trattato con farmaci anti-VEGF somministrato da infermieri e uno trattato da medici. **Ad un anno di follow up l'intervento da parte dell'infermiere non si è dimostrato inferiore rispetto all'intervento effettuato dal medico per quanto riguarda il miglioramento degli esiti visivi. Anche l'incidenza di eventi avversi oculari è risultata essere bassa.**

Considerazione aggiuntive

Evidenze indirette in relazione al setting di esecuzione (ambulatorio vs sala operatoria) del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF.

Non è stato possibile effettuare delle analisi di sottogruppo in relazione al setting di esecuzione del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF per l'esito endoftalmici.

A questo proposito è stata identificata una revisione sistematica della letteratura condotta da Tong Li et al., 2021 che comprende vari disegni di studio (RCT, studi di coorte comparativi non randomizzati, studi cross-sectional e serie di casi).

La revisione considera una popolazione che non è affetta dalla sola nAMD ma include anche pazienti con varie altre patologie oculari e riceventi iniezioni intravitreali dei farmaci anti-VEGF da soli o in combinazione con la fotocoagulazione panretinica, producendo quindi per la LG una evidenza indiretta. In Appendice 102. sono riportati i forest plot (Fonte: Tong Li et al., 2021) per l'esito endoftalmici e colture positive nel setting ambulatoriale vs sala operatoria.

L'ottimizzazione della gestione dei pazienti migliora la qualità, l'efficacia e la produttività e quindi aumenta la capacità. Questa azione include la scelta di setting di chirurgia ambulatoriale per la somministrazione delle terapie intravitreali. L'accesso limitato al trattamento qualora fosse vincolato esclusivamente all'utilizzo della sala operatoria e/o all'ambiente ospedaliero, implicherebbe un trattamento insufficiente o ritardato e, in definitiva, scarsi risultati.

Attualmente le indicazioni per l'esecuzione delle iniezioni intravitreali prevedono che la somministrazione venga eseguita come da determina AIFA nota 98 del 28 dicembre 2020 secondo le seguenti disposizioni: "1. La somministrazione intravitreale di medicinali a base di aflibercept, bevacizumab, brolocizumab e ranibizumab puo' avvenire esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle regioni e cioe' «in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero». 2. Al fine di garantire le migliori condizioni di sterilità dell'iniezione e

asepsi, viene ritenuto necessario un setting ambulatoriale corrispondente a quello per l'intervento chirurgico della cataratta.”

Tuttavia esistono delle limitazioni correlate a queste disposizioni, limitazioni che in alcuni casi possono ridimensionare e frenare in parte l'accesso alle cure e la tempestività della presa in carico del paziente affetto da maculopatia. **Il panel suggerisce** l'adozione di una procedura iniettiva più semplice, accessibile e scientificamente verificata che consenta la somministrazione delle terapie intravitreali anche in appositi locali e spazi ambulatoriali dedicati e non vincolata solo ed esclusivamente ad ambulatori chirurgici ospedalieri corrispondenti a quello per l'intervento chirurgico della cataratta (Appendice 1G). Inoltre il panel auspica che vengano ridefinite quanto prima le normative che implicano l'utilizzo degli agenti intravitreali (classificati come OSP) solo all'interno di ospedali specializzati individuati da ciascun governo regionale o strutture comparabili.

Al contrario è largamente accettato e dimostrato dalla comunità internazionale che gli agenti intravitreali non richiedono necessariamente un ambiente ospedaliero per la somministrazione sicura poiché possono essere somministrati in modo comodo, sicuro e meno costoso in un ambiente extraospedaliero ambulatoriale, ovviamente con taluni criteri strutturali e organizzativi. Sulla base di quanto detto il panel ha il timore che le limitazioni imposte per normativa sugli ambienti ove dispensare tali terapie sia una delle principali cause di cronico sotto-trattamento pazienti maculopatici. I risultati sono parimenti noti.

Bibliografia

1. Bolme S, Morken TS, Follestad T, Sørensen TL, Austeng D. Task shifting of intraocular injections from physicians to nurses: a randomized single-masked noninferiority study. *Acta Ophthalmol.* 2020 Mar;98(2):139-144. doi: 10.1111/aos.14184.
2. Eriksson M, Hagelund L, Olsen J, Heemstra H, Carrasco J. The impact of the rads assessment: Can fewer injections with intravitreal aflibercept translate to lower overall treatment burden and costs in wamd when compared with intravitreal ranibizumab? *Value in Health* 2017;20(9): A802
3. Finger, Robert P, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Sakamoto T et al. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC ophthalmology* 2020;20(1): 294
4. Gale RP, Finger RP, Eldem B, Aslam T, Barratt J, Daien V, Kodjikian L, Loewenstein A, Okada M, Wong TY, Sylvanowicz M, Rodríguez FJ. The management of neovascular age-related macular degeneration: A systematic literature review of patient-reported outcomes, patient mental health and caregiver burden. *Acta Ophthalmol.* 2023 Feb;101(1):e26-e42. doi: 10.1111/aos.15201.
5. Giocanti-Aurégan A, García-Layana A, Peto T, Gentile B, Chi GC, Mirt M, Kosmas CE, Lambert J, Lanar S, Lewis HB, Holekamp NM. Drivers of and Barriers to Adherence to Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema Treatment Management Plans: A Multi-National Qualitative Study. *Patient Preference Adherence.* 2022 Mar 3;16:587-604. doi: 10.2147/PPA.S347713.

- | | | |
|--|---|--|
| | <ol style="list-style-type: none"> 6. Gregg E. Nurse-led ranibizumab intravitreal injections in wet age-related macular degeneration: a literature review. <i>Nurs Stand.</i> 2017 Apr 12;31(33):44-52. doi: 10.7748/ns.2017.e10344. 7. Kim et al. How often do clinical and non-clinical factors impact physician-reported prescribing for neovascular age-related macular degeneration in real-world clinical practice? <i>J Managed Care and Specialty Pharmacy</i> 2022;28(10 A-Supplement): S82. 8. Perrone V, Dovizio M, Veronesi C, Citraro R, De Francesco A, Dell'Orco S, Di Manno G, Paciello A, Resta AM, Quarta F, Ferrante N, Ritrovato D, Degli Esposti L. Retrospective Analysis of the Pharmaco-Utilization of VEGF Inhibitors and Health Care Costs among Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration and Other Ocular Diseases in Italy. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2022 Feb 23;19(5):2548. doi: 10.3390/ijerph19052548. 9. Teo AWJ, Rim TH, Wong CW, Tsai ASH, Loh N, Jayabaskar T, Wong TY, Cheung CMG, Yeo IYS. Design, implementation, and evaluation of a nurse-led intravitreal injection programme for retinal diseases in Singapore. <i>Eye (Lond).</i> 2020 Nov;34(11):2123-2130. doi: 10.1038/s41433-020-0920-2. Epub 2020 May 7. Erratum in: <i>Eye (Lond).</i> 2020 Jul 6 10. Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current Practice Preferences and Safety Protocols for Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. <i>Ophthalmol Retina.</i> 2019 Aug;3(8):649-655. doi: 10.1016/j.oret.2019.03.013. - | |
|--|---|--|

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variano	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli Per tutti i confronti	Moderati	Grandi		Variano	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli nel confronto FARICIMAB VS AFLIBERCEPT	Irrelevanti		Varia nei confronti BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB, AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB e BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa per i confronti AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB e BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT	Bassa per il confronto FARICIMAB VS AFLIBERCEPT	Moderata per il confronto BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT	Non è favorevole né al confronto né all'intervento CONFRONTI BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB e FARICIMAB VS AFLIBERCEPT	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Variano	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Variano	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

GIUDIZI							
ALLE RISORSE NECESSARIE							
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Variano	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Variano	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia nel confronto BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variano	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	x	○	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nel soggetto adulto con età superiore ai 50 anni con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare, il panel suggerisce di considerare ugualmente l'utilizzo di bevacizumab, ranibizumab, aflibercept e faricimab per il simile profilo di efficacia e sicurezza. La frequenza di utilizzo dei farmaci antiVEGF di seconda generazione quali, Faricimab, Brolucizumab e Aflibercept 8 mg è inferiore come da RCP.

In relazione alla possibile presenza di eventi avversi oculari gravi e in particolar modo le uveiti che sono più frequenti, per quanto rari, con brolucizumab confrontato con aflibercept, il panel suggerisce di utilizzare brolucizumab solo dopo un'attenta valutazione rischio-beneficio condivisa con il paziente.

Si vedano le considerazioni aggiuntive e le giustificazioni per le differenti intensità di trattamento indicate nella scheda tecnica, che prevedono iniezioni meno frequenti dopo la loading phase per brolucizumab e faricimab

Qualità delle prove: bassa; forza della raccomandazione: debole a favore

Nei pazienti adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare, i suddetti farmaci hanno simile efficacia, sicurezza, accettabilità e fattibilità di utilizzo. I costi totali sono inferiori con bevacizumab rispetto agli altri farmaci considerati (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab e faricimab). brolucizumab e faricimab prevedono una frequenza di iniezioni inferiore a bevacizumab, ranibizumab, aflibercept nelle attuali formulazioni.

Il costo del faricimab è paragonabile al costo del ranibizumab, aflibercept, brolucizumab con una minore frequenza di iniezioni, analogamente al brolucizumab.

Q2

Per i farmaci anti-VEGF analizzati quale regime di trattamento e monitoraggio è maggiormente indicato durante il primo anno di terapia e nel lungo termine (3-5 anni)?

LINEA GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE CORRELATA ALL'ETA' (AMD neovascolare)

Evidence to Decision Framework. Quesito clinico n.2

Per i farmaci anti-VEGF analizzati quale regime di trattamento e monitoraggio è maggiormente indicato durante il primo anno di terapia e nel lungo termine (3-5 anni)?

POPOLAZIONE:	Adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD neovascolare)
INTERVENTO:	Schema di monitoraggio/ trattamento successivo alla loading phase di iniezioni intravitreali anti-VEGF ("PRN", "treat & extend", "observe & plan", "Wait & Extend", "Treat & Observe, trattamento trimestrale, trattamento bimensile)
CONFRONTO:	qualsiasi altro schema di monitoraggio/trattamento tra quelli inclusi sopra
ESITI PRINCIPALI:	<ul style="list-style-type: none"> ● Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - Logmar) ● Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) ● Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain ● Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up) ● Eventi avversi oculari da procedura: endoftalmiti (a qualsiasi follow up) ● Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI) ● Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up) ● Mortalità ● Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità.
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La degenerazione maculare legata all'età, conosciuta anche più semplicemente come maculopatia, o AMD (Age-related Macular Degeneration) è la principale causa di perdita irreversibile della vista nei paesi industrializzati e la terza principale causa di cecità a livello globale (Bourne 2014; OMS 2016), Italia compresa.</p> <p>Si distinguono due forme di AMD, una forma Secca o Atrofica, che rappresenta circa il 90% di tutti i casi e una forma Umida o Essudativa (rappresenta circa il 10%) per la quale esistono terapie efficaci.</p> <p>Il principale fattore di rischio di sviluppo dell'AMD è legato all'età (Klein 1992; Leibowitz 1980); altri fattori di rischio per la AMD sono sia ambientali, (come fumo, esposizione eccessiva alla luce solare, vita sedentaria e alcool) che genetici (etnia caucasica, familiarità, colore degli occhi e ipermetropia) ma anche legati alla presenza di altre patologie quali obesità, ipertensione arteriosa, disordini cardiovascolari e iperlipidemia) (Evans 2005; Friedman 2004; Swaroop 2007).</p> <p>Al livello mondiale i dati di prevalenza indicano in circa 30–50 milioni il numero di persone affette da AMD (Colin et al. 2017).</p> <p>In Europa, una recente revisione sistematica (Li et al. 2020) ha stimato una prevalenza della forma iniziale di AMD pari al 25,3% (IC 95% da 18,0% a 34,4%) e della forma evoluta del 2,4% (IC 95% da 1,8% a 3,3%), per tutte le età, con un aumento significativo nelle popolazioni più anziane. L'incidenza annuale aggregata di AMD tardiva era di 0,5 per 1.000 nella fascia d'età <70 anni e 6,7 per 1000 in quella con età superiore a 70 anni.</p> <p>In Italia gli studi PADMI (Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Italy) ed EUREYE (European Eye Study) hanno stimato una prevalenza dell'AMD rispettivamente del 2,1% (Piermarocchi et al. 2011) e del 3,7% (Augood et al 2006).</p> <p>Si stima che ogni anno si verificano circa 63 mila nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età.</p>	

	<p>Per le forme umide i trattamenti di prima scelta sono i farmaci antiVEGF, somministrati attraverso periodiche iniezioni intravitreali. Tali terapie, pur non risolutive, permettono di bloccare il progredire della malattia e di recuperare parte del visus compromesso. Le terapie vanno ripetute periodicamente, con cicli che dipendono dalla tipologia di malattia, dalla risposta del paziente e dallo specifico tipo di farmaco scelto.</p> <p>Il regime terapeutico è caratterizzato da una fase iniziale cosiddetta di carico (loading phase) e da una fase di mantenimento che può essere articolata secondo diverse strategie. La dose di carico, come indicato nella maggior parte degli studi, è caratterizzata tipicamente da 3 iniezioni mensili, da iniziare il prima possibile per prevenire un danno irreversibile alla retina. Dopo la dose di carico si prosegue con la fase di mantenimento che può essere effettuata o mediante iniezioni fisse, o mediante strategie che permettono di individualizzare la terapia per il singolo paziente ottimizzando il numero di dosi complessivo. Tali strategie di adattamento individuale della terapia possono essere “reattive” o “proattive”. Il regime al bisogno (Pro Re Nata – PRN) è una strategia reattiva che prevede di iniettare la terapia solo dopo aver dimostrato l’attività della lesione mediante l’esame dell’acuità visiva ed esami strumentali quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) e raramente angiografie. La strategia di trattamento Treat-and-Extend (T&Ex) è una strategia proattiva che al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia prevede il prolungamento sempre crescente degli intervalli di somministrazione fino al raggiungimento di un intervallo massimo di 12 settimane. La peculiarità T&E è che il trattamento viene iniettato in occasione di ogni rivalutazione, fattore che governa, invece, l’aumento o la diminuzione dell’intervallo libero fra i trattamenti successivi, solitamente in ragione di 2/4 settimane, in relazione alla specialità medicinale utilizzata. La risposta al trattamento è monitorata a distanze prestabilite mediante la valutazione della BCVA e l’esecuzione di OCT (Wykoff et al. 2020)</p> <p>Il protocollo di trattamento ideale è quello di ridurre al minimo il numero di iniezioni per ridurre contestualmente anche gli eventi avversi dovuti alla somministrazione del farmaco massimizzando i risultati favorevoli della terapia.</p> <p>I potenziali eventi avversi da procedura sono rari ma potrebbero anche portare a gravi conseguenze per la vista, tra questi sono contemplati l’endoftealmite, l’emorragia retinica, il distacco di retina, l’edema retinico e il distacco</p>	
--	---	--

del vitreo. Sono inoltre contemplati gli eventi avversi sistemici quali gli eventi tromboembolici arteriosi e l'infarto del miocardio.

Attualmente in Italia i principali farmaci anti-VEGF per l'utilizzo intravitreale (IVT) sono quattro: aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin® o un suo biosimilare autorizzato da AIFA per l'uso intravitreale), brolocizumab (Beovu®) e ranibizumab (Lucentis®).

I dati di utilizzo inclusi nella piattaforma di monitoraggio AIFA, nel periodo gennaio 2013- ottobre 2019 mostrano un trend nazionale in cui, a partire dal 2016, l'aflibercept è l'anti-VEGF con il maggior numero di trattamenti occhio/mese avviati (circa 1.200), mentre i trend di ranibizumab e bevacizumab (rispettivamente a circa 1.000 e 650 trattamenti occhio/mese) si mantengono costanti nello stesso periodo (dato aggiornato ad agosto 2019). Da questa data si è osservato un netto aumento dei trattamenti avviati con il bevacizumab a livello nazionale. L'analisi con il dettaglio regionale evidenzia significative differenze nell'utilizzo dei diversi agenti anti-VEGF tra le diverse regioni (AIFA, dicembre 2020).

La scelta dei farmaci disponibili dovrebbe essere dettata non solo dall'efficacia e di sicurezza ma anche dai costi, dalla fattibilità, aderenza e accettabilità del trattamento.

Bibliografia

1. AIFA. Documento di appropriatezza d'uso dei medicinale intravitreali anti-VEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di bevacizumab (L. 648/96). Versione dicembre 2020.
2. Augood CA et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol 2006; 124(4): 529-35
3. Bourne 2014 Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, KeeHe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. British Journal of Ophthalmology 2014; 98(5):629-38.
4. Brown DM et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1432-1444

5. Colijn JM et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753-1763
6. Evans 2005 Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89(5):550-3.
7. Friedman 2004 Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology* 2004; 122(4):564-72
8. Klein 1992 Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(6):933-43.
9. Leibowitz 1980 Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of Ophthalmology* 1980; 24(Suppl):335-610.
10. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 Aug;104(8):1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
11. Piermarocchi S et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; 18(3): 129-36
12. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431. 32. Swaroop 2007 Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Human Molecular Genetics* 2007; 16(R2):R174-82. WHO 2016 World Health Organization. Causes of blindness and visual impairment. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment (accessed 12 June 2019).
13. Wykoff CC et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. *Ophthalmol Retina* 2017;

	<p>1(4):314-321. 34. Taipale C et al. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2020; 98(3): 267-273. doi: 10.1111/aos.14231.</p>	
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA		
	<p>REVISIONE DELLA LETTERATURA</p> <p>Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Library, MEDLINE, Embase e Web of Science Core Collection, fino a Maggio 2023 al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del regime di trattamento dei farmaci anti-VEGF (si veda Appendice 1B). • è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura sulle seguenti banche dati: MEDLINE, Embase e Web of Science Core Collection, fino a Maggio 2023, in relazione ai valori e preferenze da parte dei pazienti, fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, impatto sull'equità e uso delle risorse. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo (Appendice 1C). • è stata effettuata un'analisi di valutazione economica (vedi allegato 2) <p>Risultati</p> <p>Efficacia e sicurezza</p> <p>Il processo di selezione degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di revisioni sistematiche (RS) di studi randomizzati controllati (RCT) e studi osservazionali. Tale processo di selezione ha portato all'identificazione di 7 RS (Nichani 2023, Victor 2022, Rosenberg 2022, Fallico 2021, Li 2020, Pham 2019, Okada 2018). Inoltre sono stati reperiti 4 studi RCT (Airody 2023 MATE, Faudi 2022 IDEM, Li 2021 DRAGON, Mori 2017) che sono stati pubblicati successivamente alle RS o non sono stati inclusi nelle RS selezionate. Sulla base dei criteri di pertinenza, della data di aggiornamento della ricerca bibliografica e della qualità metodologica sono state selezionate 2 RS (Li 2020 e Rosenberg 2022) che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di diversi regimi di trattamento e modalità di monitoraggio con farmaci anti-VEGF in pazienti con</p>	

nuova diagnosi di nAMD. La RS di Victor 2022 è stata considerata solo come fonte di studi di un RCT incluso (Mori et al., 2017). Dei 4 studi RCT reperiti solo 1 studio (Li 2021 DRAGON) è stato inserito nella sintesi quantitativa e i rimanenti 3 sono stati descritti narrativamente a causa della assenza dei dati di interesse.

I confronti considerati negli studi sono i seguenti:

1. Regime di trattamento con somministrazione non-mensile (extended-fixed, PRN, T&E) *versus* regime di trattamento fisso (mensile), per le sole dosi standard: ranibizumab 0.5 mg, bevacizumab 1.25 mg, aflibercept 2.0 mg, o una combinazione di questi (RS di Li 2020: extended-fixed, PRN, T&E *versus* mensile; in Rosenberg 2022: T&E *versus* mensile; RCT di Li 2021 DRAGON study: PRN *versus* mensile);
2. Regime di trattamento T&E *versus* trattamento fisso bimestrale per le sole dosi standard a 2 mg aflibercept, escludendo i trattamenti a regimi considerati off-label (ranibizumab bimestrale) (Rosenberg 2022)
3. Regime di trattamento extended-fixed (ogni 2 o 3 mesi) *versus* mensile (Li 2020)
4. Regime di trattamento PRN o extended- fixed *versus* altri extended- fixed (Li 2020)
5. Nessuna dose di carico *versus* dosi di carico (Li 2020)
6. Regime di trattamento T&E *versus* PRN (Rosenberg 2022)
7. Regime di trattamento PRN *versus* trattamento fisso bimestrale (descrizione narrativa per indisponibilità dei dati in Mori 2017)

Entrambe le revisioni includono studi RCT con follow-up superiore a 1 anno. Rosenberg 2022 include anche studi osservazionali nel confronto T&E vs PRN. Per dettagli sulle caratteristiche delle RS incluse si veda Appendice 1H.

Nelle Appendici 1D-1L, sono riportati: il processo di selezione degli studi, l'elenco delle RS e degli studi primari esclusi da full-text, la tabella con le caratteristiche delle RS e degli RCT inclusi, i risultati della valutazione della qualità metodologica delle RS e degli RCT inclusi (Rosenberg 2022; Li 2020), degli studi osservazionali (Rosenberg 2022) e dello studio RCT inserito nella sintesi quantitativa (Li 2021 DRAGON study).

Per ciascun confronto tra i regimi di trattamento e per gli esiti considerati critici e importanti dal panel, sono state elaborate sintesi statistiche (Forest plot, Appendice 1M), tabelle di evidenza GRADE (Appendice 1N). Di seguito sono riportate le tabelle di sintesi delle evidenze (SoF table). I risultati degli studi inclusi ma non inseriti nella sintesi quantitativa sono riportati narrativamente per ogni confronto.

DETTAGLIO DEGLI STUDI INCLUSI NELLE RS E DEGLI RCT PER I CONFRONTI CONSIDERATI

1. Confronto tra il regime di trattamento T&E versus mensile. Considerato in Rosenberg 2022 e Li 2020.

Per questo confronto sono stati considerati 3 RCT: lo studio CANTREAT 2019 condotto in Canada, lo studio TREX-AMD 2015 condotto negli Stati Uniti e lo studio multicentrico TREND 2017 condotto in vari paesi. In tutti gli studi è stato somministrato Ranibizumab 0.5 mg in pazienti con età media compresa tra i 75 e i 79 anni (Rosenberg 2022 e Li 2020).

Lo studio CANTREAT 2019 e lo studio TREX-AMD 2015 hanno avviato il protocollo di trattamento con almeno tre dosi consecutive di carico mensili per ciascun gruppo di intervento. I partecipanti allo studio TREND 2017 hanno ricevuto 2 dosi di carico (giorno 1, mese 1).

2. Confronto tra il regime di trattamento T&E versus bimestrale. Considerato in Rosenberg 2022.

Per questo confronto sono stati inclusi 2 RCT: lo studio di Haga et. al., 2017 condotto in Giappone e lo studio multicentrico ARIES condotto da Mitchell et. al., 2019. In entrambi gli studi è stato somministrato Aflibercept 2mg ed in entrambi sono stati randomizzati pazienti con un'età media pari a 77 anni.

Lo studio condotto da Haga, oltre ai pazienti con tipica presentazione di nAMD, ha incluso anche una popolazione affetta da vasculopatia coroideale polipoide e con proliferazione angiomatosa retinica (RAP o CNV tipo 3). Lo studio è stato comunque incluso nella sintesi statistica in quanto il suo inserimento non influenzava in modo significativo la numerosità campionaria, l'eterogeneità e la direzione dell'effetto.

Lo studio ARIES 2019 ha confrontato un protocollo T&E tradizionale con un braccio T&E "late-start" in cui, ad una fase di carico di 3 mesi, è seguita una somministrazione bimestrale di aflibercept fino alla 48^o settimana,

seguita poi da un regime di trattamento T&E con aflibercept fino al completamento dello studio a 24 mesi. I dati estratti per questo confronto sono relativi all' anno di trattamento.

3. Confronto tra il regime di trattamento PRN versus mensile. Considerato in RS Li 2020 e RCT Li 2021 DRAGON

Nella RS di Li 2020, sono stati inclusi 4 trial (CATT 2011; El-Mollayess 2012; HARBOR 2013; IVAN 2012b). I farmaci utilizzati erano il ranibizumab da solo (HARBOR 2013; Sarraf 2013); il bevacizumab da solo (El-Mollayess 2012) e una combinazione di ranibizumab e bevacizumab negli altri trial.

Lo studio RCT DRAGON (Li 2021) ha randomizzato un gruppo di pazienti a ranibizumab 0.5 ogni mese dal baseline al mese 11 per poi passare a un regime PRN dal mese 12 al mese 23 (gruppo mensile, n=167). L'altro gruppo di trattamento ha ricevuto tre dosi mensili di ranibizumab 0.5 mg seguite poi da un regime PRN fino al mese 23 (gruppo PRN, n=166). Per tale motivo sono stati estratti solo i dati a 12 mesi poichè in una fase successiva il gruppo mensile passa allo stesso regime di trattamento del gruppo PRN. L'età media dei pazienti era di 66,2 anni.

I dati sul confronto tra i regimi di trattamento non erano estraibili nello studio condotto da Sarraf et. al., 2013.

4. Confronto tra regime di trattamento “extended-fixed” versus mensile. Considerato in Li 2020.

Sono stati considerati 3 trial (CLEAR-IT 2 2011b; Lushchik 2013; VIEW 2012). Lo studio CLEAR-IT 2 2011 ha confrontato aflibercept a regime di trattamento mensile con aflibercept somministrato ogni tre mesi. In Lushchik 2013 i gruppi di trattamento erano: bevacizumab a regime mensile, bevacizumab ogni sei settimane e bevacizumab ogni otto settimane.

Nello studio VIEW 2012 i confronti di interesse erano tra aflibercept o ranibizumab a regime mensile e aflibercept ogni due mesi.

Nello studio CLEAR-IT 2 2011b e in Lushchik 2013 il gruppo con regime di trattamento non mensile non ha ricevuto dosi di carico, al contrario dello studio VIEW 2012. I risultati degli studi non erano disponibili a due anni di un follow-up.

5. Confronto PRN o “extended-fixed” versus altre iniezioni a regime di trattamento “extended-fixed”.

Considerato in Li 2020.

Due studi hanno confrontato regimi di trattamento che non includevano un dosaggio mensile (GMAN 2015; NATTB 2012).

Dopo le iniziali dosi di carico, i partecipanti allo studio GMAN 2015 hanno ricevuto bevacizumab a un regime PRN o un dosaggio fisso ogni tre mesi. Nel NATTB 2012, i partecipanti sono stati randomizzati a bevacizumab ogni sei settimane (regime A) o a bevacizumab ogni sei settimane per tre iniezioni seguite da un dosaggio fisso ogni tre mesi per le ultime due iniezioni (regime B).

I risultati finali dello studio NATTB 2012 sono disponibili a 48 settimane di follow-up. Per la differenza dei regimi di trattamento messi a confronto non è stata effettuata una sintesi statistica degli studi suddetti.

6. Confronto nessuna dose di carico vs dosi di carico. Considerato in Li 2020.

Sono stati inclusi 2 studi (Barikian 2015; Menon 2013). Barikian 2015 ha randomizzato i partecipanti a uno dei seguenti regimi di trattamento: iniezione iniziale PRN (regime uno), iniezione ogni due settimane per tre iniezioni seguite da un regime di trattamento PRN (regime due), iniezione ogni quattro settimane per le prime tre iniezioni seguite da un regime PRN (regime tre).

I partecipanti allo studio condotto da Menon (BeMOc 2013) sono stati sottoposti a un regime PRN senza dose di carico o hanno ricevuto tre iniezioni mensili seguite da un regime PRN. I risultati non erano disponibili a due anni di follow-up.

7. Confronto tra il regime di trattamento T&E versus PRN. Considerato in Rosenberg 2022.

Per questo confronto, è stato considerato lo studio RCT condotto da Lopez Galves 2020 in Spagna (per questo studio è stato solo considerato solo il confronto T&E versus PRN e non il confronto con il regime bimensile, essendo questo off-label per il ranibizumab).

Per tale confronto, oltre allo studio RCT, sono stati considerati anche 5 studi osservazionali retrospettivi con gruppo di confronto che hanno valutato trattamenti con ranibizumab 0,5mg a un follow-up di almeno 12 mesi (Augsburger 2019, Aurell 2018, Garweg 2017, Hatz 2016, Oubraham 2011).

Lo studio condotto da Augsburger ha incluso anche un braccio a regime di trattamento T&E con aflibercept senza però prevedere il confronto con aflibercept a un regime di trattamento PRN o mensile/bimensile. Gli studi hanno incluso pazienti con età media nel range 78-81 anni.

Infine dalla ricerca della letteratura è stato reperito uno studio RCT (Faudi 2022 IDEM study) i cui dati non sono stati riportati in modo da poterli inserire in una sintesi statistica. Pertanto i risultati degli esiti di questo studio votati dal panel sono stati riportati in una sintesi narrativa.

8.Confronto tra il regime di trattamento PRN versus mensile

Per questo confronto è stato reperito da una RS (Victor 2022) uno studio RCT (Mori 2017) i cui dati non sono stati riportati in modo da poterli inserire in una sintesi statistica. Pertanto i risultati degli esiti sono stati riportati in una sintesi narrativa.

Lo studio ha randomizzato 58 pazienti con diagnosi di nAMD naïve al trattamento ad iniezioni intravitreali di aflibercept in regime pro re nata (PRN, n=30) rispetto ad un regime “treat-and-extend” (n=28). Sia il gruppo PRN che quello bimestrale hanno ricevuto iniezioni mensili per 3 mesi. Il gruppo di trattamento PRN ha ricevuto iniezioni intravitreali di aflibercept dopo le 3 iniezioni mensili al bisogno. Gli esiti di efficacia riportati sono l'acuità visiva (BCVA), lo spessore retinico maculare centrale (CRT) e lo spessore coroidale centrale (CCT) valutati a 12 mesi (Victor et al., 2022).

ALTRE EVIDENZE (Evidenze indirette)

Evidenze indirette in relazione al setting di esecuzione (setting ambulatoriale o vs sala operatoria) del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF.

Nessuno studio RCT incluso nell'analisi di efficacia e sicurezza ha specificato il tipo di setting di esecuzione (*sala operatoria o setting ambulatoriale*) del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF.

	<p>A questo proposito è stata identificata una revisione sistematica della letteratura condotta da Tong Li et al., 2021 che comprende vari disegni di studio (RCT, studi di coorte comparativi non randomizzati, studi cross-sectional e serie di casi).</p> <p>La revisione considera una popolazione che non è affetta dalla sola nAMD ma include anche pazienti con varie altre patologie oculari e riceventi iniezioni intravitreali dei farmaci anti-VEGF da soli o in combinazione con la fotocoagulazione panretinica, producendo quindi per la LG una evidenza indiretta.</p> <p>In Appendice 1O2 del quesito Q1. sono riportati i forest plot (Fonte: Tong Li et al., 2021) per l'esito endoftalmiti e colture positive nel setting ambulatoriale vs sala operatoria.</p> <p>In appendice del quesito Q1 sono riportati le indicazioni elaborate dal panel per il setting chirurgico in ambiente ospedaliero ed extraospedaliero</p>	
--	---	--

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																				
<p>CONFRONTO T&E VERSUS BIMESTRALE</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti x Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p style="text-align: center;">CONFRONTO T&E VERSUS BIMESTRALE</p> <p style="text-align: center;">nel confronto T&E verso il trattamento bimestrale vi sono prove di qualità bassa di equivalenza nei regimi di trattamento</p> <p style="text-align: center;">Summary of findings:</p> <hr/> <p style="text-align: center;">T&E compared to bimonthly injections for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration (Rosenberg 2022)</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Patient or population: pazienti affetti da nAMD ; Setting: qualsiasi; Intervention: T&E; Comparison: bimonthly injections</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center;">Esiti</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">Qualità delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Rischio con bimonthly injections</th> <th style="text-align: center;">Rischio con T&E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno</td> <td></td> <td style="text-align: center;">MD 1.39 inferiore (5.52 inferiore a 2.73 maggiore)</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">251 (2 RCTs)^{1,2}</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno</td> <td style="text-align: center;">306 per 1.000</td> <td style="text-align: center;">234 per 1.000 (147 a 350)</td> <td style="text-align: center;">OR 0.69 (0.39 a 1.22)</td> <td style="text-align: center;">251 (2 RCTs)^{1,2}</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Rischio con bimonthly injections	Rischio con T&E	Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno		MD 1.39 inferiore (5.52 inferiore a 2.73 maggiore)	-	251 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno	306 per 1.000	234 per 1.000 (147 a 350)	OR 0.69 (0.39 a 1.22)	251 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}	<p>Studi real-world condotti in Italia hanno evidenziato un sostanziale sotto-trattamento con antiVEGF (in media 3-5 iniezioni nel primo anno). Inoltre gli intervalli tra iniezioni successive alla loading dose erano simili per bevacizumab, ranibizumab e aflibercept.</p> <p>In questo scenario l'uso di farmaci con maggiore durata d'azione, come brolocizumab, faricimab e Aflibercept 8 mg potrebbe garantire esiti clinici migliori.</p> <p>Nella pratica clinica è possibile che il trattamento sia condizionato dalle risorse attualmente disponibili per il percorso</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove (GRADE)														
	Rischio con bimonthly injections	Rischio con T&E																				
Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno		MD 1.39 inferiore (5.52 inferiore a 2.73 maggiore)	-	251 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																	
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno	306 per 1.000	234 per 1.000 (147 a 350)	OR 0.69 (0.39 a 1.22)	251 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}																	

<p>Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up: 1 anno</p>		<p>MD 1.12 maggiore (27.7 inferiore to 29.95 maggiore)</p>		<p>251 (2 RCTs)^{1,2}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>	<p>diagnostico/terapeutic o del paziente maculopatico</p>
<p>CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio</p>						<p>In Rosenberg 2022, gli studi che adottavano un regime T&E vs PRN erogavano in media da 7 a 10 iniezioni per il regime T&E e da 5 a 7.5 iniezioni per il regime PRN. Questo sottolinea la potenziale non trasferibilità delle evidenze di letteratura al contesto italiano e l'importanza di una ottimizzazione delle risorse umane e tecnologiche per ottenere i migliori risultati terapeutici.</p>
<p>Spiegazioni</p>						<p>Rosenberg, D., Deonarain, D.M., Gould, J. et al. Efficacy, safety, and treatment burden of treat-and-extend versus alternative anti-VEGF regimens for nAMD: a systematic review and meta-analysis. Eye 37, 6–16 (2023). https://doi.org/10.103</p>
<p>a. Abbassato di 1 livello poiché entrambi gli studi sono stati giudicati ad alto rischio di performance bias e uno di selective reporting b. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di partecipanti (<400) c. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<100) e intervalli di confidenza ampi che attraversano la linea del non effetto (RR=1)</p>						
<p>Bibliografia</p>						
<p>1. HAGA 2017; 2. ARIES 2020.</p>						
<p>Altri dati</p>						
<p>Uno studio RCT multicentrico (Airody et al., 2023 MATE study) ha randomizzato 44 pazienti con diagnosi di nAMD naïve al trattamento con iniezioni intravitreali di aflibercept in regime standard non specificato (SC, n=22) rispetto a un regime “treat-and-extend” (T&E, n=22). Lo studio come obiettivo secondario valutava le variazioni dell'acuità visiva (BCVA) e dello spessore retinico centrale (CRT) tra i due bracci di trattamento. I risultati mostrano che entrambi i regimi di trattamento hanno una tendenza all'aumento dell'acuità visiva al mese 12 che non è stata mantenuta al mese 24, mentre la CRT si è ridotta in modo simile in entrambi i regimi nello stesso periodo di tempo. Nel gruppo SC, la variazione media della BCVA rispetto al baseline è stata di + 0,7 (SD = 18,6) e - 2,4 (SD = 23,6) lettere ETDRS rispettivamente a 12 e 24 mesi. Rispetto al basale, un guadagno di 15 o più lettere ETDRS è stato riscontrato in 3 occhi su 17 (18%). Nel gruppo T&E, la variazione media della BCVA rispetto al basale è stata di + 5,7 (SD = 15,6) lettere a 12 mesi e + 2,9 (SD = 19,2) lettere a 24 mesi. Rispetto alla BCVA basale, è stato riscontrato un guadagno di 15 o più lettere ETDRS in 5 occhi su 18 (28%). Per quanto attiene alla variazione dello spessore retinico nel gruppo SC, la variazione media della CRT rispetto al basale è</p>						

stata di - 116,5 µm (SD = 111,2 µm) e - 148,8 µm (SD = 122,5 µm) rispettivamente a 12 e 24 mesi. Nel gruppo T&E, la variazione media della CRT rispetto al basale è stata di - 147,8 µm (SD = 104 µm) a 12 mesi e - 164,8 µm (SD = 117,8 µm) a 24 mesi.

8/s41433-022-02020-7

**CONFRONTO T&E
VERSUS PRN**

- Irrilevanti
- x Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

CONFRONTO T&E VERSUS PRN

EFFETTI PICCOLI A FAVORE DEL T&E rispetto al PRN (qualità delle prove bassa)

Summary of findings:

T&E compared to PRN for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration (Rosenberg 2022)

Patient or population: pazienti affetti da nAMD

Setting: qualsiasi

Intervention: T&E; Comparison: PRN

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con PRN	Rischio con T&E			
Variazione media della acuità visiva (ETDRS) ; Follow up 1 anno (RCT e Osservazionali)		MD 3.95 maggiore (2.13 maggiore to 5.77 maggiore)	-	1273 (6 studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕○○ Bassa ^b
Variazione media della acuità visiva (ETDRS) ; Follow up 2 anni (Osservazionali)		MD 4.08 maggiore (1.67 maggiore to 6.49 higher)	-	272 (2 studi osservazionali) ^{1,3}	⊕⊕○○ Bassa ^c
Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm) Follow up:1 anno (RCT e Osservazionali)		MD 12.03 inferiore (62.69 inferiore to 38.63 maggiore)	-	391 (3 studi osservazionali) ^{3,4,5}	⊕○○○ Molto bassa ^{d,e}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias complessivo giudicato serio per gli studi inclusi nei vari domini considerati (Rosemberg)

b. Abbassato di 1 livello per I²=40%

c. Abbassato di 1 livello per basso numero di partecipanti (<400)

d. Abbassato di un livello per I²=70%

e. Abbassato di 1 livello per basso numero di partecipanti (<400) e ampi intervalli di confidenza

Bibliografia

1. Augsberger 2019; 2. Aurell 2018; 3. Garweg 2017; 4. Hatz 2016; 5. Lopez Galves 2020; 6. Oubraham 2011

Altri dati

Uno studio RCT a singolo centro (Faudi et al., 2022) di 24 mesi ha randomizzato 124 occhi di 104 pazienti con diagnosi di nAMD ad un regime di trattamento (0,5 mg di ranibizumab, 1,25 mg di bevacizumab o 2 mg di aflibercept) “treat-and-extend” (T&E, n = 52) o Pro Re Nata (PRN, n = 52). I risultati mostrano che al mese 24, la variazione media della acuità visiva corretta (best-corrected visual acuity, BCVA) era di -4,4 lettere ETDRS (T&E) e di -3,4 lettere ETDRS (PRN), con una differenza di +1,1 lettere ETDRS (95% CI [-2,25]; p = 0,006). La variazione media della BCVA dal basale alla fine dello studio è diminuita nei gruppi T&E e PRN, la maggior parte della diminuzione si è verificata al mese 6 e al mese 18. Inoltre, la percentuale di pazienti con un aumento della BCVA di 15 lettere e una perdita di meno di 15 lettere al mese 24 era simile tra i gruppi di trattamento. Infine, l'incidenza di AE oculari gravi è stata molto bassa e simile in entrambi i gruppi: tre nel gruppo T&E e uno nel gruppo PRN.

	<p>CONFRONTO PRN VERSUS BIMESTRALE</p> <p>I risultati dello studio di Mori et al., mostrano un miglioramento significativo dell'acuità visiva a 12 mesi solo nel gruppo con somministrazione bimestrale. La variazione della BCVA nel gruppo PRN a 12 mesi non ha raggiunto la significatività statistica. Dopo 3 iniezioni mensili non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi. La CRT e la CCT sono diminuite significativamente in entrambi i gruppi a 12 mesi. Sebbene la CRT sia diminuita temporaneamente dopo ogni iniezione nel gruppo bimestrale, è aumentata nuovamente durante gli intervalli tra le iniezioni.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
----------------	----------------------------	----------------------------------

<p>CONFRONTO T&E VERSUS BIMESTRALE</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati x Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p style="text-align: center;">CONFRONTO T&E VERSUS BIMESTRALE</p> <p style="text-align: center;">Nel confronto T&E rispetto a un trattamento bimestrale vi sono prove di qualità molto bassa di equivalenza nei regimi di trattamento</p> <hr/> <p style="text-align: center;">T&E compared to bimonthly injections for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration (Rosenberg 2022)</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Patient or population: pazienti affetti da nAMD</p> <p style="text-align: center;">Setting: qualsiasi</p> <p style="text-align: center;">Intervention: T&E: Comparison: bimonthly injections</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #800000; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #800000; color: white;">Effetto assoluto anticipato¹ (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #800000; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #800000; color: white;">N^o dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #800000; color: white;">Qualità delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #800000; color: white;">Rischio con bimonthly injections</th> <th style="background-color: #800000; color: white;">Rischio con T&E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Eventi avversi oculari gravi (T&E vs Fisso: mensile+bimestrale). Follow up 1</td> <td style="vertical-align: top;">15 per 1.000</td> <td style="vertical-align: top;">12 per 1.000 (4 a 40)</td> <td style="vertical-align: top;">OR 0.85 (0.26 a 2.80)</td> <td style="vertical-align: top;">980 (3 RCTs)^{1,2,3}</td> <td style="vertical-align: top;">⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato ¹ (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Rischio con bimonthly injections	Rischio con T&E	Eventi avversi oculari gravi (T&E vs Fisso: mensile+bimestrale). Follow up 1	15 per 1.000	12 per 1.000 (4 a 40)	OR 0.85 (0.26 a 2.80)	980 (3 RCTs) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato ¹ (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove (GRADE)								
	Rischio con bimonthly injections	Rischio con T&E														
Eventi avversi oculari gravi (T&E vs Fisso: mensile+bimestrale). Follow up 1	15 per 1.000	12 per 1.000 (4 a 40)	OR 0.85 (0.26 a 2.80)	980 (3 RCTs) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}											

<p>CONFRONTO T&E VERSUS PRN</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input checked="" type="radio"/> Non so 	<p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<100) e intervalli di confidenza ampi che attraversano la linea del non effetto (RR=1)</p> <p>b. Abbassato di 1 livello per potenziale rischio di bias: gli studi inclusi avevano più domini a rischio di bias non chiaro o 1 dominio (cecità dei partecipanti e del personale) a rischio di bias alto</p> <p>c. Abbassato di un livello per indirectness in quanto nell'analisi è compreso il regime di trattamento fisso, mensile e bimensile insieme</p> <p>Bibliografia</p> <p>1. ARIES 2020; 2. TREX-AMD 2015; 3. TREND 2017.</p> <p style="text-align: center;">NEL CONFRONTO T&E VERSUS PRN</p> <p style="text-align: center;">Nessun esito reperito</p>	
---	--	--

Certezza delle prove		
Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa x Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>NEL CONFRONTO T&E VERSUS BIMESTRALE</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "bassa/molto bassa" per le prove di efficacia e molto bassa per l'analisi di sicurezza (eventi avversi).</p> <p>CONFRONTO T&E VERSUS PRN</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "bassa/molto bassa"</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabile non importante incertezza o variabilità x Nessuna incertezza importante o variabilità 	<p>I pazienti favoriscono il trattamento più efficace in primis e secondariamente quello meno intensivo: T&E e PRN</p> <p>La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 1 studio cross-sectional condotto in Giappone (Joko 2020) che ha indagato il tema dei valori legati al trattamento con farmaci anti-VEGF da parte dei pazienti affetti da AMD, dei loro caregiver e dei clinici coinvolti nel processo di cura.</p> <p>Basandosi sull'approccio "Discrete Choice Experiment", attraverso la somministrazione di un questionario, è stato richiesto ai pazienti di esprimere delle preferenze verso diversi profili di trattamento. Sulla base dei risultati di una revisione della letteratura sono stati selezionati diversi attributi legati ai diversi regimi di trattamento.</p> <p>I profili variavano su quattro attributi: numero di iniezioni in 12 mesi, numero di visite mediche in 12 mesi, possibilità di miglioramento dell'acuità visiva (AV) di 1 anno e possibilità di mantenimento della AV a 2 anni. Il peso delle preferenze è stato stimato utilizzando i modelli gerarchici di Bayesiani. Hanno completato il sondaggio 120 partecipanti allo studio (30 mai trattati prima e 90 trattati con anti-VEGF).</p>	

I pazienti erano disposti ad accettare un aumento da tre a circa otto iniezioni in 12 mesi per aumentare la possibilità di miglioramento della AV dal 25% al 40% a 1 anno. Sarebbero anche disposti ad accettare 11 iniezioni in 12 mesi se il mantenimento della VA a 2 anni aumentasse dall'80% al 96%.

Gli attributi più apprezzati sono stati l'aumento della possibilità di mantenimento dell'AV a 2 anni e la riduzione del numero di iniezioni in 12 mesi, ciascuno dei quali era circa due volte più importante dell'importanza della diminuzione delle consultazioni mediche in 12 mesi e dell'aumento delle probabilità di miglioramento della VA a 1 anno ($p < 0.001$), così come riportato nella seguente figura.

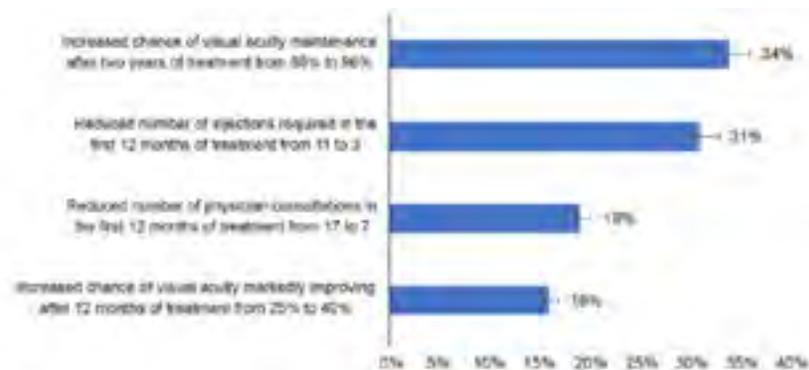


Figure 3 Relative importance of treatment attributes: overall sample
Notes: The error bars represent 95% confidence intervals.

Tra i regimi di dosaggio, i pazienti preferivano il "treat-and-extend" per la sua maggiore probabilità di mantenimento della VA a 2 anni.

Conclusione: Informare i pazienti con AMD sulla probabilità di mantenimento a lungo termine della VA al momento della scelta del trattamento può aumentare l'accettazione di un regime di trattamento ottimale e del numero di iniezioni.

Bibliografia

Joko T et al. Patient Preferences for Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Wet Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Discrete Choice Experiment. *Patient preference and adherence* 2020;14: 553-567

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO T&E VERSUS bimestrale</p> <ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confrontox Non favorisce né il confronto né l'intervento○ Probabilmente favorisce l'intervento○ Favorisce l'intervento○ Varia○ Non so	<p>EQUIVALENZA O DIFFERENZA CLINICAMENTE NON SIGNIFICATIVA (Variazione media della acuità visiva)</p>	
<p>CONFRONTO T&E VERSUS PRN</p> <ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confrontox Non favorisce né il confronto né l'intervento○ Probabilmente favorisce l'intervento○ Favorisce l'intervento	<p>EQUIVALENZA O DIFFERENZA CLINICAMENTE NON SIGNIFICATIVA (Variazione media della acuità visiva)</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia x Non so 	Nessuno studio è stato identificato.	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si x Varia ○ Non so 	<p>PROPOSTA: I regimi di trattamento più intensivi sono auspicabili nel contesto italiano, dove un sotto-trattamento è diffuso; la loro implementazione richiede ulteriori risorse (personale, spazi, farmaco, device)</p> <p>La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di una RS e 7 studi osservazionali (Gale et al., 2023, Schmid et al., 2022, Roche et al., 2021, Rosenblatt et al., 2022, Kellner et al., 2021, Morken et al., 2022, Mueller et al., 2016, Ferreira et al., 2013) che hanno indagato il tema dell'accettabilità del trattamento con farmaci anti-VEGF da parte dei pazienti affetti da AMD, dei loro caregiver e dei clinici coinvolti nel processo di cura.</p>	<p>L'ottimizzazione della gestione dei pazienti migliora la qualità, l'efficacia e la produttività e quindi aumenta la capacità. Questa azione include la scelta di setting di chirurgia ambulatoriale per la somministrazione delle terapie</p>

	<p>Accettabilità da parte dei pazienti</p> <p>Gale et al., 2023, ha condotto una revisione sistematica della letteratura per descrivere la percezione, da parte delle persone con nAMD in trattamento con antiVEGF, sull'importanza degli esiti (patient-reported Outcomes-PRO) e la percezione, da parte dei caregiver, sul carico psicofisico (burden).</p> <p>La revisione ha identificato 63 pubblicazioni relative a studi condotti in maggioranza in singoli centri di cura (>50%), prevalentemente in Europa occidentale, Nord America, Australia e Giappone. Tra gli studi identificati, tre studi (condotti in Germania, Giappone e Stati Uniti) hanno riportato il punto di vista del paziente rispetto ai diversi regimi di trattamento con antiVEGF (Droege et al., 2014; Bhagat et al., 2020; Joko et al., 2020).</p> <p>Nello studio di Droege et al., 2014 un gruppo ha espresso preferenza per un regime PRN e un secondo gruppo per un regime mensile (“fixed monthly dosing”). Lo studio però non ha evidenziato alcuna correlazione tra preferenza rispetto a un regime di trattamento e caratteristiche dello stesso (numero di iniezioni e durata della terapia) o caratteristiche individuali (genere e età). In uno studio più recente, molti pazienti riportavano di preferire T&E perché associato ad una maggiore probabilità di mantenimento dell'acuità visiva a 2 anni (Joko et al., 2020). Nello studio di Bhagat et al., 2020 è stata espressa preferenza, da parte di alcuni pazienti, verso trattamenti con costi superiori e con elevate frequenze di iniezioni, a fronte di una maggiore efficacia del trattamento con anti-VEGF.</p> <p>Schmid et al.,2022. Survey condotta in Germania da maggio a agosto 2020, via internet, con lo scopo di esplorare il punto di vista delle persone con nAMD, sull'importanza di alcuni aspetti relativi la loro patologia e sulle barriere e le preferenze rispetto al trattamento con anti-VEGF, soprattutto per quanto riguarda il regime di trattamento e di monitoraggio. Un totale di 2244 donne (45%) e di 2781 uomini (55%), con diagnosi di nAMD, hanno partecipato alla survey. Tra le domande relative alla preferenza sul regime di trattamento, il 51% ha dichiarato di preferire un trattamento al bisogno programmando la successiva iniezione dopo il controllo (treat-and-extend, T&E), il 16% ha dichiarato di preferire un regime con un controllo regolare ogni 4 settimane e iniezione su base “as needed” (pro re nata) e il 15% un regime “fixed” con controllo e iniezioni fisse ogni 4 settimane. Considerando le varie fasce d'età, il primo regime di trattamento al bisogno è risultato essere il</p>	<p>intravitreali.</p> <p>L'accesso limitato al trattamento qualora fosse vincolato esclusivamente all'utilizzo della sala operatoria, implicherebbe un trattamento insufficiente o ritardato e, in definitiva, scarsi risultati.</p> <p>Si veda report su indicazione indicazioni sul setting delle iniezioni intravitreali (Allegato 1)</p> <p>Veritti D, Sarao V, Chhablani J, Loewenstein A, Lanzetta P; Società Italiana della Retina (SIR) Study Group; Intravitreal Injection Setting Study Group (I2SG). The ideal intravitreal injection setting: office, ambulatory surgery room or operating theatre? A narrative review and international survey. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.</p>
--	--	--

	<p>trattamento preferito nelle persone più anziane (il 52% nei soggetti con 66–75 anni, il 50% nei soggetti con età compresa tra 76–85 anni e il 54% in età >85 anni).</p> <p>Roche et al.,2021. Abstract di conferenza. Studio multicentrico condotto in Europa per valutare la relazione tra il coinvolgimento delle persone con nAMD nel processo decisionale, la scelta del trattamento e l’aderenza percepita. I dati sono stati raccolti attraverso un questionario online somministrato a 286 oftalmologi e specialisti della retina (Regno Unito - 50; Francia - 60; Germania - 72; Italia - 51; Spagna - 53), con un’esperienza clinica da 3-35 anni e con un numero di pazienti con AMD ≥ 10 nei 3 mesi precedenti. I risultati dello studio hanno mostrato che, rispetto agli altri paesi, il Regno Unito aveva una maggiore percentuale di pazienti con AMD coinvolta nel processo decisionale sul trattamento (54%; n=360) e una maggiore proporzione di medici (48%; n=50) che aveva trattato tutti i pazienti con nAMD con una dose di carico di anti-VEGF. Nei diversi paesi, i pazienti maggiormente coinvolti nel processo decisionale seguivano più frequentemente un regime pro-re-nata (PRN) (37%; n=246) rispetto ai pazienti meno coinvolti. Questi ultimi, avevano maggiori probabilità di ricevere un trattamento con regime “treat and extend” (43%; n=161). I dati suggeriscono che il maggiore coinvolgimento dei pazienti nella decisione clinica può influenzare la scelta del trattamento, con un numero maggiore di preferenze per un regime PRN.</p> <p>Rosenblatt et al.,2022, ha analizzato la banca dati ClinicalTrials.gov per valutare il tasso di interruzione e perdita al follow up dei pazienti negli studi clinici randomizzati che valutano l’efficacia di farmaci anti-VEGF per diverse patologie oculari, tra cui l’AMD. Tra gli studi selezionati (n=33), il tasso medio di interruzione è stato pari al 10,96% (SD 5,82%) con un range compreso tra 0.00 e 23,57%. Le ragioni più rilevanti che hanno portato a interrompere il trattamento erano: gli eventi avversi verificatisi, la non compliance al trattamento e il decesso.</p> <p>Il tasso medio di perdita al follow up in tutti gli studi è risultato pari all’1.84% (SD 1,78%) con un range compreso tra 0,00 e 7,76%. Per gli studi condotti su pazienti con AMD, il tasso medio di perdita al follow up è risultato pari a 1,55% (SD 1,74%). Nessuna differenza è stata riscontrata tra i singoli farmaci anti-VEGF o in combinazione con altri trattamenti.</p>	<p>2023 Nov;261(11):3299-3306. doi: 10.1007/s00417-023-06108-y. Epub 2023 May 18. PMID: 37199802; PMCID: PMC10587024.</p> <p>Lanzetta P. Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Dec;259(12):3561-3567. doi: 10.1007/s00417-021-05451-2. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669026; PMCID: PMC8526354.</p>
--	---	--

Stratificando per frequenza di trattamento, il tasso medio di perdita al follow up è stato del 2,24% (SD 2,21%, mediana 1,32%; range 0,00–10,42%) negli studi che prevedevano un trattamento mensile, 1,68% (SD 1,28%, mediana 1,32%, 0,00–4,76%) negli studi che prevedevano un trattamento meno frequente rispetto a quello mensile e 2,46% (SD 2,65%, mediana 1,55%, range 0,00–6,67%) negli studi che seguivano un protocollo “treat and extend”.

Kellner et al., 2021, ha riportato i risultati di un’indagine condotta in Germania per valutare la soddisfazione dei pazienti con AMD rispetto al trattamento con farmaci intravitreali e ai diversi regimi di trattamento (PRN e T&E). **La maggioranza dei pazienti considera il regime T&E molto utile (44.8%) o piuttosto utile (47.6%), mentre meno del 5% ha definito lo schema T&E come negativo (3.8%) o pessimo (1.0%).**

In un sottogruppo di pazienti (n=73) che ha sperimentato lo schema PRN e T&E per almeno 6 mesi, il 13.7% ha espresso una preferenza per il PRN, mentre il 23.3% ha preferito lo schema T&E. La maggioranza dei pazienti ha comunque considerato i due regimi equivalenti (60.3%).

Morken 2022, studio norvegese, retrospettivo, che ha valutato il livello di soddisfazione di 38 pazienti con AMD, trattati con farmaci anti-VEGF per ≥ 12 mesi in regime TnE, nel passaggio ad un regime “Observe-and-Plan” (OnP). Attraverso la somministrazione di un questionario (Leeds Satisfaction Questionnaire, punteggio da 1 a 5) è stata valutata la soddisfazione generale, la capacità di fornire informazioni, l’empatia verso il paziente, la qualità tecnica e la competenza, l’attitudine verso il paziente e le modalità di accesso e continuità nelle cure. **In generale, il livello di soddisfazione è aumentato in seguito al passaggio da un protocollo TnE a uno OnP ed è diminuito il numero delle visite di controllo e il numero di iniezioni.**

Mueller et al, 2016, studio multicentrico condotto in Germania per valutare le preferenze di pazienti nAMD rispetto a diverse alternative terapeutiche con farmaci anti-VEGF e identificare un trattamento “ideale” per il paziente. In particolare è stato chiesto ai pazienti di identificare le utilità associate a due diversi attributi di un particolare farmaco anti-VEGF, il regime di trattamento (attributo A) e il cambiamento nell’acuità visiva (attributo B), selezionati da un gruppo di esperti sulla base della pratica clinica. E’ stato successivamente

aggiunto un terzo attributo, cioè il tempo speso dal paziente per ogni visita specialistica, includendo il tempo necessario per raggiungere la struttura di cura, il tempo del trattamento e il tempo di attesa (attributo C). Lo studio ha coinvolto 284 pazienti ai quali è stato chiesto di scegliere tra diversi scenari. **In generale, i pazienti sembrano accettare qualsiasi regime di trattamento, con un maggior carico, purché ci sia un miglioramento dell'acuità visiva.** Questo risultato è stato anche osservato nei vari sottogruppi: donne, anziani (≥ 77 anni) e pazienti più giovani, pazienti con VA ≥ 1.0 ($< 20/200$) o ≥ 0.3 ($< 20/40$) o < 0.3 logMAR ($> 20/40$), quelli che dichiarano di non richiedere aiuto nello svolgimento delle attività quotidiane e pazienti con < 1 anno e > 1 anno di esperienza con le terapie intravitreali. Donne e pazienti con moderato VA hanno espresso una debole preferenza (associata ad un basso valore di utilità) **per un regime fisso a 4 settimane rispetto ad un regime PRN.**

Ferreira et al., 2013 (abstract), uno studio qualitativo che ha indagato le preferenze di pazienti con AMD residenti nel Regno Unito, Canada, Germania e Giappone rispetto al monitoraggio e al regime di trattamento. La maggioranza dei pazienti (62%, n= 24) ha espresso la preferenza per un monitoraggio mensile con **somministrazione del trattamento sulla base della progressione della patologia**, il 26% (n= 10) ha preferito un monitoraggio e un **trattamento bimensile**, a dosi fisse, il 13% dei pazienti (n= 5) non ha espresso preferenze. In generale, i pazienti si sono dichiarati molto soddisfatti del trattamento e si affidano alla decisione da parte del clinico per la scelta del trattamento più appropriato.

Bibliografia

- Ferreira A, Lall A, Squire A, Gregg L, Graham A, Patient Preferences Regarding Monitoring and Treatment for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Value in Health 2013;16(7): A508
- Gale RP, Finger RP, Eldem B, Aslam T, Barratt J, Daien V, Kodjikian L, Loewenstein A, Okada M, Wong TY, Sylvanowicz M, Rodríguez FJ. The management of neovascular age-related macular degeneration: A systematic literature review of patient-reported outcomes, patient mental health and caregiver burden. Acta Ophthalmol. 2023 Feb;101(1):e26-e42. doi: 10.1111/aos.15201.

	<ul style="list-style-type: none"> ● Kellner U, Bedar MS, Weinitz S, Farmand G, Surul EN, Weide SM, et al. Treatment contentment and preference of patients undergoing intravitreal anti-VEGF therapy. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2021;259(12):3649-54. ● Morken TS, Knutsen C, Hanssen MS, Austeng D. Patient satisfaction following a switch from treat-and-extend to observe-and-plan regimen in age-related macular degeneration. BMJ Open Ophthalmol. 2022 Jan 7;7(1):e000930. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000930. ● Mueller S, Agostini H, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Hasanbasic Z, Wilke T. Patient Preferences in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Discrete Choice Experiment. Ophthalmology. 2016 Apr;123(4):876-83. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.001. ● Roche K, Phillip A, Moll J. Does patient involvement in treatment decision-making impact adherence to anti-VEGF treatment and treatment strategy. Ophthalmologica 2021;244(Suppl.1) ● Rosenblatt TR, Rayess N, Al-Moujahed A, Khurana RN, Mruthyunjaya P. Discontinuation and loss to follow-up rates in clinical trials of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022 Jan;260(1):93-100. doi: 10.1007/s00417-021-05246-5. ● Schmid A, Bucher F, Licenzias E, Maslanka Figueroa S, Müller B, Agostini H. nAMD: optimization of patient care and patient-oriented information with the help of an internet-based survey. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022 Oct;260(10):3241-3253. doi: 10.1007/s00417-022-05678-7. 	
--	--	--

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia	<p>PROPOSTA: Incoraggiare i servizi ad erogare un numero maggiore di iniezioni per paziente può essere benefico ma richiede una maggiore spesa per il SSN e un maggior uso di risorse.</p> <p>Il trattamento proattivo T&E può favorire l'erogazione di un maggior numero di iniezioni per paziente.</p>	<p>L'utilizzo di un setting iniettivo ambulatoriale può aumentare la produttività con costi unitari inferiori; non vi sono indicazioni di</p>

<p>○ Non so</p>	<p>La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 3 studi osservazionali (Hanemoto et al., 2017, Baxter et al.,2016, Iida et al.,2016) che hanno indagato il tema della fattibilità dei diversi regimi di trattamento con farmaci anti-VEGF.</p> <p>Hanemoto et al.,2017, studio condotto in Giappone con lo scopo di valutare il “burden” di 71 coppie di caregiver/pazienti con AMD trattati con aflibercept o ranibizumab in regime T&E vs un regime PRN. Ai caregiver è stato somministrato il Burden Index of Caregivers-11 (BIC-11), un questionario che esplora 5 dimensioni (time-dependent, emotional, existential [spiritual], physical, and service-related) alle quali è possibile rispondere assegnando un punteggio su una scala Likert a 5 punti (0 =mai a 4 = sempre, punteggio totale da 0 a 44, un punteggio maggiore indica un maggior carico per il caregiver) e il Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) per valutare eventuali sintomi depressivi. Sono stati inoltre valutati i costi indiretti associati al tempo speso e alla riduzione o totale perdita di produttività sul lavoro del paziente e dei suoi caregivers.</p> <p>Per i caregivers di pazienti in regime T&E il punteggio medio è stato 4,29 (DS 5,49), 4,60 (DS 4,74) per caregiver di pazienti in regime PRN e 5,33 (DS 9,40) per i caregivers di pazienti che sono passati da un regime PRN a T&E. Nessuna associazione è stata rilevata tra punteggio totale al BIC-11 e il livello di limitazione dell'acuità visiva del paziente, anche se viene osservato un trend all'aumentare della severità della patologia valutata dal caregiver. Nessuna associazione è stata evidenziata tra il punteggio totale ottenuto al BIC-11 ed età e genere, sia dei pazienti che dei caregivers, status dei caregiver (primary caregiver or not), stress percepito per il tempo di attesa in ospedale o numero di visite ospedaliere ricevute nell'anno precedente.</p> <p>Il tempo medio speso dai caregiver per l'assistenza è stato pari a 5,61 (DS 7,7) ore/giorno mentre il numero medio di ore stimato annualmente è stato pari a 89,38 (DS 196,18) per tutti i caregivers, 88,16 (DS 210,34) ore per la categoria “impiegati” e 88.59 (DS 182.22) ore per altre categorie di lavoratori. Per quanto riguarda il costo annuale associato all'assistenza, è stato calcolato pari a 90,327.11 JPY (yen giapponese), di cui più di 62,000 JPY dovuti alle visite ospedaliere. La perdita di produttività è stata inferiore per i caregiver di pazienti in regime T&E rispetto ad un regime PRN; la differenza media è stata 74,456.04 JPY durante il primo anno e 40843.14 JPY durante il secondo anno, corrispondente a €16.60 e €38.22, rispettivamente. Nei</p>	<p>maggiori rischi infettivi in ambulatoriale secondo una revisione sistematica non inclusa in queste LG (studi non randomizzati)</p> <p>Li T, Sun J, Min J, Zhou S, Zhu X, Jia H, Sun X. Safety of Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intravitreal Injection in Office-Based vs Operating Room Settings: A Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2021 Oct 1;139(10):1080-1088. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3096. PMID: 34410325; PMCID: PMC8377608.</p> <p>Virgili G, Tosi GM, Figus M, Rizzo S, Murro V, Mucciolo DP, Roberto G, Gini R. Use of anti-vascular endothelial growth factor drugs for eye disease in Tuscany:</p>
-----------------	--	---

	<p>pazienti che sono passati da un regime PRN a T&E, la differenza media è stata pari a 51,048.82 JPY durante il primo anno e 14,305.80 JPY nel secondo anno, corrispondente a €122.73 e €118.46, rispettivamente.</p> <p>Anche il numero di visite ospedaliere risulta essere diverso nei due regimi di trattamento. Durante il primo anno di trattamento il numero medio di visite ospedaliere è stato pari a 7,88 nei pazienti in regime T&E rispetto a 14,0 nei pazienti con regime PRN (p = 0,00674) e 5,68 nei pazienti in regime T&E rispetto a 9,0 nei pazienti con regime PRN durante il secondo anno. Per i pazienti che sono passati da un regime PRN a T&E, il numero medio di visite è diminuito da 13,21 a 7,43.</p> <p>Baxter et al.,2016, ha riportato i risultati di un'indagine condotta tra i pazienti con AMD, in cura presso un ospedale di Nottingham, Regno Unito, in trattamento con ranibizumab o bevacizumab. Lo scopo dello studio è conoscere i fattori, organizzativi e gestionali del servizio di cura, che maggiormente influenzano il regime di trattamento.</p> <p>I pazienti sono stati invitati ad esprimere dei giudizi su diversi scenari che tenevano in considerazione diversi aspetti: efficacia del trattamento sull'acuità visiva, tempo di attesa, frequenza delle visite, caratteristiche del setting, tipo di operatore sanitario responsabile della somministrazione delle iniezioni, costi, status off-label del farmaco, efficacia sulla capacità visiva. Tra i fattori emersi, il più importante era quello di ottenere un beneficio sulla capacità visiva, seguito dalla preferenza verso un servizio ad appuntamento unico (che fornisce diagnosi e cura nella stessa visita) e follow-up meno frequenti. Meno importanti sono risultati lo status off-label del farmaco, i costi e il tipo di operatore.</p> <p>Iida et al.,2016, studio qualitativo, condotto in Giappone, ha valutato le opinioni e i punti di vista di 20 oculisti sull'impatto terapie intravitreali con regime pro re nata (PRN) rispetto a T&E nei pazienti con AMD e dei loro caregiver. Attraverso interviste strutturate rivolte agli oculisti sono state indagate le seguenti aree: i benefici dei diversi regimi, il carico emotivo associato alla terapia intravitreale, aspetti logistici e organizzativi legati all'utilizzo dei diversi regimi. Secondo gli oculisti intervistati, interpretando il punto di vista del paziente/caregiver, il regime T&E riduce sia il carico emotivo sia il tempo dedicato alla gestione della malattia, rispetto al PRN. Il tema maggiormente affrontato è stato quello relativo all'aumento dei costi associato al</p>	<p>Development and test of indicators of treatment intensity. Eur J Ophthalmol. 2020 Nov;30(6):1440-1447 . doi: 10.1177/1120672119885045. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31665917.</p>
--	--	---

maggior numero di iniezioni e alla durata del trattamento. Dal punto di vista dell'oculista, il trattamento T&E consente di ridurre i tempi di visita dedicati al paziente, facilita la pianificazione degli incontri e delle sue aspettative. Tuttavia, secondo gli oculisti il trattamento con regime T&E prevede un incremento nel numero di iniezioni e dubbi sull'efficacia a lungo termine. Perplessità sugli oneri economici associati ad un incremento delle iniezioni intravitreali sono state evidenziate sia da parte dei pazienti/caregiver sia dei clinici. Una successiva analisi ha riportato i risultati dell'indagine considerando il tipo di istituzione da cui proveniva il clinico intervistato.

Gli oculisti che praticano le terapie intravitreali in regime T&E presso le Università considerano non critico il tema relativo ai costi legati ad un trattamento a lungo termine mentre evidenziano delle criticità nell'organizzazione del processo di cura dovute a scarso personale, alla non corretta gestione degli appuntamenti e allo spazio insufficiente per la terapia. Viceversa il tema dell'aspetto economico risulta essere un aspetto rilevante tra gli oculisti operanti all'interno di una clinica.

Bibliografia

- Baxter, JM, Fotheringham, AJ, Foss AJE. Determining patient preferences in the management of neovascular age-related macular degeneration: a conjoint analysis. *Eye* 2016;30:698-704
- Hanemoto T, Hikichi Y, Kikuchi N, Kozawa T. The impact of different anti-vascular endothelial growth factor treatment regimens on reducing burden for caregivers and patients with wet age-related macular degeneration in a single-center real-world Japanese setting. *PLoS One* 2017;12(12):e0189035. doi: 10.1371/journal.pone.0189035.
- Iida T, Ishii K. Physician, patient, and caregiver experience of different wet age-related macular degeneration anti-VEGF treatment regimens in Japan: a qualitative assessment. *Clin Ophthalmol.* 2016 Dec 15;10:2505-2513. doi: 10.2147/OPHTH.S120803

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli nel confronto	Irrelevanti		Varia	Non so
CERTEZZE DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia nel confronto BROLUCIZUMA B Vs AFLIBERCEPT	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	x	○	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nel soggetto adulto con età superiore ai 50 anni, con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare, il panel suggerisce di considerare un regime terapeutico treat&extend che consenta di provvedere una adeguata intensità di trattamento intravitreale. Un regime prn (o al bisogno) è parimenti accettabile sebbene garantisca risultati clinici lievemente inferiori. La scelta tra i differenti regimi terapeutici potrebbe essere condizionata dalle risorse disponibili, particolarmente riguardo alle iniezioni intravitreali, ed alla loro ottimizzazione.

L'ottimizzazione della gestione della diagnostica e della terapia iniettiva può migliorare la qualità delle cure e la produttività, aumentando la capacità terapeutica. L'esecuzione dei trattamenti in un ambulatorio chirurgico, anche extra-ospedaliero, può migliorarne l'efficienza.

L'ottimizzazione della gestione dei pazienti può migliorare la qualità e la produttività, e quindi aumentare la capacità terapeutica. In setting in cui la sala operatoria viene usata per le iniezioni intravitreali, l'adozione di un setting di chirurgia ambulatoriale può aumentare l'efficienza e l'offerta.

La valutazione economica che supporta queste linee guida non riguarda il confronto tra regimi terapeutici ed è basata sul consensus tra specialisti per quanto riguarda il regime terapeutico di riferimento.

Qualità delle prove: bassa; forza della raccomandazione: debole a favore

Giustificazione

I regimi di trattamento più intensivi sono auspicabili nel contesto italiano, dove un sotto-trattamento è diffuso; la loro implementazione richiede ulteriori risorse (personale, spazi, farmaco, strumentazione).

Incoraggiare i servizi ad erogare un numero maggiore di iniezioni per paziente può essere benefico ma determina un maggior uso di risorse.

Q3

Le iniezioni intravitreali con gli anti-VEGF biosimilari attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri rispetto al loro prodotto di riferimento (originator) per i pazienti con AMD neovascolare?

LINEA GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE CORRELATA ALL'ETA' (AMD neovascolare)

Evidence to Decision Framework. Quesito clinico n.3

Le iniezioni intravitreali con gli anti-VEGF biosimilari attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri rispetto al loro prodotto di riferimento (originator) per i pazienti con AMD neovascolare?

POPOLAZIONE:	Adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD neovascolare)
INTERVENTO:	Terapia antiangiogenica (anti-VEGF) con biosimilari attualmente disponibili
CONFRONTO:	Terapia antiangiogenica (anti-VEGF) con originatori rispetto al proprio biosimilare
ESITI PRINCIPALI:	<ul style="list-style-type: none">• Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - LogMAR)• Proporzioni di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS)• Proporzioni di pazienti che hanno perso meno di 15 lettere in BCVA rispetto al basale• Variazione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain• Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up)• Eventi avversi: endoftalmiti infettive (a qualsiasi follow up)• Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI)• Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up)• Mortalità• Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)• Sviluppo di anticorpi anti-farmaco
TIPO DI STUDI	Sono stati selezionati e inclusi studi randomizzati e controllati (RCT) che prevedevano confronti testa a testa tra un biosimilare e il suo prodotto di riferimento. Non sono stati considerati gli studi cross-over o randomizzati in cluster. Non sono stati esclusi gli studi sulla base dello stato di pubblicazione o della lingua.
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì x Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La degenerazione maculare legata all'età, conosciuta anche più semplicemente come maculopatia, o AMD (Age-related Macular Degeneration) è la principale causa di perdita irreversibile della vista nei paesi industrializzati e la terza principale causa di cecità a livello globale (Bourne 2014; OMS 2016), Italia compresa. Si distinguono due forme di AMD, una forma Secca o Atrofica, che rappresenta circa il 90% di tutti i casi e una forma Umida o Essudativa (rappresenta circa il 10%) per la quale esistono terapie efficaci.</p> <p>Il principale fattore di rischio di sviluppo dell'AMD è legato all'età (Klein 1992; Leibowitz 1980); altri fattori di rischio per la AMD sono sia ambientali, (come fumo, esposizione eccessiva alla luce solare, vita sedentaria e alcool) che genetici (etnia caucasica, familiarità, colore degli occhi e ipermetropia) ma anche legati alla presenza di altre patologie quali obesità, ipertensione arteriosa, disordini cardiovascolari e iperlipidemia) (Evans 2005; Friedman 2004; Swaroop 2007).</p> <p>Al livello mondiale i dati di prevalenza indicano in circa 30–50 milioni il numero di persone affette da AMD (Colin et al. 2017). In Europa, una recente revisione sistematica (Li et al. 2020) ha stimato una prevalenza della forma iniziale di AMD pari al 25,3% (IC 95% da 18,0% a 34,4%) e della forma evoluta del 2,4% (IC 95% da 1,8% a 3,3%), per tutte le età, con un aumento significativo nelle popolazioni più anziane. L'incidenza annuale aggregata di AMD tardiva era di 0,5 per 1.000 nella fascia d'età <70 anni e 6,7 per 1000 in quella con età superiore a 70 anni.</p> <p>In Italia gli studi PADMINI (Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Italy) ed EUREYE (European Eye Study) hanno stimato una prevalenza dell'AMD rispettivamente del 2,1% (Piermarocchi et al. 2011) e del 3,7% (Augood et al 2006).</p> <p>Si stima che ogni anno si verifichino circa 63 mila nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età.</p>	

Per le forme umide i trattamenti di prima scelta sono i farmaci antiVEGF, somministrati attraverso periodiche iniezioni intravitreali. Tali terapie, pur non risolutive, permettono di bloccare il progredire della malattia e di recuperare parte del visus compromesso. Il regime terapeutico è caratterizzato da una fase iniziale cosiddetta di carico (loading phase) e da una fase di mantenimento che può essere articolata secondo diverse strategie. La dose di carico, come indicato nella maggior parte degli studi, è caratterizzata tipicamente da 3 iniezioni mensili, da iniziare il prima possibile per prevenire un danno irreversibile alla retina. Dopo la dose di carico si prosegue con la fase di mantenimento che può essere effettuata o mediante iniezioni fisse, o mediante strategie che permettono di individualizzare la terapia per il singolo paziente ottimizzando il numero di dosi complessivo. Tali strategie di adattamento individuale della terapia possono essere “reattive” o “proattive”. Il regime al bisogno (Pro Re Nata – PRN) è una strategia reattiva che prevede di iniettare la terapia solo dopo aver dimostrato l’attività della lesione mediante l’esame dell’acuità visiva ed esami strumentali quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) e raramente angiografie. La strategia di trattamento Treat-and-Extend (T&Ex) è una strategia proattiva che al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia prevede il prolungamento sempre crescente degli intervalli di somministrazione fino al raggiungimento di un intervallo massimo di 12 settimane. La peculiarità T&E è che il trattamento viene iniettato in occasione di ogni rivalutazione, fattore che governa, invece, l’aumento o la diminuzione dell’intervallo libero fra i trattamenti successivi, solitamente in ragione di 2/4 settimane, in relazione alla specialità medicinale utilizzata. La risposta al trattamento è monitorata a distanze prestabilite mediante la valutazione della BCVA e l’esecuzione di OCT (Wykoff et al. 2020). Il protocollo di trattamento ideale è quello di somministrare il numero adeguato di iniezioni per ridurre contestualmente anche gli eventuali eventi avversi dovuti alla somministrazione del farmaco massimizzando i risultati favorevoli della terapia.

I potenziali eventi avversi da procedura sono rari ma potrebbero anche portare a gravi conseguenze per la vista, tra questi sono contemplati l’endoftealmite, l’emorragia retinica, il distacco di retina, l’edema retinico, il distacco del vitreo e l’infiammazione intra-oculare. Sono inoltre contemplati gli eventi avversi sistemici quali gli eventi tromboembolici arteriosi e l’infarto del miocardio per i quali non vi è ad oggi evidenza certa di correlazione con i farmaci anti-VEGF registrati.

Attualmente in Italia i principali farmaci anti-VEGF per l’utilizzo intravitreale (IVT) sono quattro: aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin® o un suo biosimilare autorizzato da AIFA per l’uso intravitreale), brolucizumab

(Beovu®) e ranibizumab (Lucentis®). Bevacizumab in uso oculare è off-label. Recentemente è autorizzato da AIFA l'uso del faricimab (Vabysmo®) e con determina n° 602 del 2 ottobre 2023 ha approvato la rimborsabilità del farmaco per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (nAMD) e dell'edema maculare diabetico (DME).

I dati di utilizzo inclusi nella piattaforma di monitoraggio AIFA, nel periodo gennaio 2013- ottobre 2019 mostrano un trend nazionale in cui, a partire dal 2016, l'aflibercept è l'anti-VEGF con il maggior numero di trattamenti occhio/mese avviati (circa 1.200), mentre i trend di ranibizumab e bevacizumab (rispettivamente a circa 1.000 e 650 trattamenti occhio/mese) si mantengono costanti nello stesso periodo (dato aggiornato ad agosto 2019). Da questa data si è osservato un netto aumento dei trattamenti avviati con il bevacizumab a livello nazionale. L'analisi con il dettaglio regionale evidenzia significative differenze nell'utilizzo dei diversi agenti anti-VEGF tra le diverse regioni (AIFA, dicembre 2020).

La scelta dei farmaci disponibili dovrebbe essere dettata non solo dall'efficacia e dalla sicurezza ma anche dai costi, dalla fattibilità, aderenza e accettabilità del trattamento.

§ Biosimilari

I farmaci biosimilari sono medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai farmaci biologici di riferimento e non soggetti a copertura brevettuale. Al fine di ridurre i costi finanziari delle iniezioni, le aziende farmaceutiche hanno tentato di creare farmaci biosimilari come alternativa terapeutica più economica poiché i brevetti per ranibizumab e bevacizumab sono scaduti negli Stati Uniti. I biosimilari costituiscono, rispetto ai loro originatori, un'opzione terapeutica aggiuntiva e consentirebbero il trattamento di un numero maggiore di pazienti garantendo più salute a parità di risorse (AIFA: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-biosimilari>).

Bibliografia

- AIFA. Documento di appropriatezza d'uso dei medicinali intravitreali anti-VEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di bevacizumab (L. 648/96). Versione dicembre 2020.

- Augood CA et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol 2006; 124(4): 529-35
- Bourne 2014 Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, KeeHe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. British Journal of Ophthalmology 2014; 98(5):629-38.
- Brown DM et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1432-1444
- Colijn JM et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. Ophthalmology 2017; 124(12): 1753-1763
- Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. British Journal of Ophthalmology 2005; 89(5):550-3.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Archives of Ophthalmology 2004; 122(4):564-72
- Klein 1992 Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992; 99(6):933-43.
- Leibowitz 1980 Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Survey of Ophthalmology 1980; 24(Suppl):335-610.
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2020 Aug;104(8):1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
- Piermarocchi S et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. Ophthalmic Epidemiol 2011; 18(3): 129-36
- Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J 38 Med 2006; 355:1419-1431.

	<ul style="list-style-type: none"> ● Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. <i>Human Molecular Genetics</i> 2007; 16(R2):R174-82. ● WHO 2016 World Health Organization. Causes of blindness and visual impairment. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment (accessed 12 June 2019). ● Wykoff CC et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. <i>Ophthalmol Retina</i> 2017; 1(4):314-321. 34. ● Taipale C et al. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2020; 98(3): 267-273. doi: 10.1111/aos.14231. 	
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA		
	<p>Sulla base del quesito clinico di ricerca (si veda appendice 1A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: CENTRAL, MEDLINE Ovid (January 1946 to present), Embase.com (January 1947 to present), PubMed (1946 to present), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS) (1982 to present), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (trialssearch.who.int). fino al 2 Giugno 2023 al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci anti-VEGF biosimilari (si veda Appendice 1B). ● è stata inoltre condotta una ricerca della letteratura sulle stesse banche dati, fino a giugno 2023, in relazione a valori e preferenze da parte dei pazienti, fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, impatto sull'equità e uso delle risorse. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo (Appendice 1C). <p>Sono stati inclusi studi che confrontano i biosimilari anti-VEGF con il proprio farmaco di riferimento (originator) a dosaggi approvati per l'AMD neo-vascolare. Sono stati inclusi non solo studi su regimi fissi, come l'iniezione mensile, ma anche regimi pro re-nata osservati nella fase di mantenimento.</p>	

Risultati

Efficacia e sicurezza

Il processo di screening degli studi è avvenuto per l'identificazione di studi RCT e di studi registrativi.

Sulla base del PICO, sono stati selezionati n. 9 RCT (29 records), 19 studi ongoing (34 records) che hanno confrontato i biosimilari anti-VEGF con farmaci originatori per il trattamento lesione di neo-vascolarizzazione coroideale attiva primaria o ricorrente secondaria ad AMD neo-vascolare in pazienti adulti (≥ 50 anni).

I n. 9 RCT selezionati erano tutti multicentrici a gruppi paralleli (29 records), con 3814 partecipanti arruolati (3814 occhi) (n. 1.933 nel braccio dei biosimilari e n. 1.881 nel braccio del farmaco di riferimento). Tutti gli studi inclusi sono stati finanziati dall'industria.

Popolazioni in studio

Gli studi sono stati condotti in più centri e in paesi di tutto il mondo: alcuni studi sono internazionali (Holz 2022; Loewenstein 2023; Woo 2021; Woo 2023); due sono stati condotti in India (Apsangikar 2021; Singh 2022); uno nella Repubblica di Corea (Yoon 2022) e uno in Giappone (UMIN000030010). Tutti gli studi hanno arruolato sia uomini che donne di età pari o superiore a 50 anni con lesione CNV subfoveale secondaria ad AMD. In tutti gli studi inclusi è stato arruolato un occhio idoneo per partecipante. L'età media dei partecipanti varia da 67 (Apsangikar 2021) a 76 anni (Holz 2022). Sette studi specificano l'età media: da 70 a 75 (Holz2022; Loewenstein 2023; NCT04480463; UMIN000030010; Woo 2021; Woo 2023; Yoon 2022), e due studi includono un'età media più giovane: da 65 a 70 anni (Apsangikar 2021; Singh 2022). La percentuale di donne tra i partecipanti varia dal 26,5% al 58,7% per studio.

Intervento e comparator

Ranibizumab e aflibercept sono i prodotti originatori rispettivamente in sette e due studi. Tutti gli studi inclusi sono stati sostenuti dall'industria. I periodi di follow-up variano dalle 12 alle 52 settimane (mediana 48 settimane).

Tutti gli studi inclusi sono comparativi tra biosimilari anti-VEGF e farmaco originator di riferimento anti-VEGF.

	<p>Tutti gli studi riportano il nome del biosimilare:</p> <p>Holz 2022: FYB201;</p> <p>Woo 2021: SB11;</p> <p>Loewenstein 2023:XSB001;</p> <p>Woo 2023: SB15;</p> <p>NCT04480463: SCD411;</p> <p>Apsangikar 2021: R-TPR-024;</p> <p>Singh 2022: Lupin;</p> <p>Yoon 2022: CKD201;</p> <p>UMIN000030010: SJP-0133.</p> <p>Sette studi hanno confrontato il ranibizumab biosimilare con il ranibizumab originator e i partecipanti hanno ricevuto la stessa dose di anti-VEGF di 0,5 mg (0,05 mL) in ciascun gruppo (Apsangikar 2021; Holz2022; Loewenstein 2023; Singh 2022; UMIN000030010; Woo 2021; Yoon 2022).</p> <p>Due studi hanno confrontato l'aflibercept biosimilare con l'aflibercept originatori e i partecipanti hanno ricevuto la stessa dose di anti-VEGF di 2 mg (0,05 mL) in ciascun gruppo (NCT04480463; Woo 2023). Dopo una fase iniziale di dosaggio mensile per tre mesi, sette studi prevedevano in considerazione regimi di dosaggio fissi (Apsangikar 2021; Holz2022; Loewenstein 2023; NCT04480463; Singh 2022; Woo 2021; Woo 2023).</p> <p>Due studi hanno utilizzato regimi PRN (UMIN000030010; Yoon 2022). Il regime fisso era una volta ogni quattro settimane negli studi di confronto con ranibizumab e una volta ogni otto settimane negli studi con aflibercept. Sei studi hanno seguito i partecipanti per 48 settimane o più (48 settimane: Holz2022; Woo 2021; Woo 2023; Yoon 2022; 52 settimane: Loewenstein 2023; NCT04480463) e tre studi hanno seguito i partecipanti per meno di 24 settimane (24 settimane: Apsangikar 2021; 3 mesi: Singh 2022; 12 settimane: UMIN000030010).</p>	
--	---	--

	<p>Studi ongoing</p> <p>Sono stati identificati 19 studi che sono stati registrati, ma i cui risultati non sono stati pubblicati. La maggior parte degli studi (14 studi, 74%) ha iniziato l'arruolamento dopo il 2020. Due sono stati completati nel 2016 (NCT02121353) e nel 2019 (NCT03312283) e n. 7 sono in corso di svolgimento (37%). I restanti dieci studi (53%) sono stati completati dopo ottobre 2021. Dieci studi (53%) e nove (47%) hanno studiato rispettivamente i biosimilari di ranibizumab e il biosimilare di aflibercept.</p>	
<p>Effetti desiderabili</p> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <p>(Holz 2022: FYB201 vs originator; Woo 2021: SB11 vs originator)</p> <p>Altri biosimilari vs il proprio originator non sono stati considerati in quanto non ancora approvati.</p> <p>PROPOSTA: nel confronto biosimilare ranibizumab vs originator ranibizumab vi sono prove di qualità moderata di equivalenza terapeutica</p>	

Summary of findings:

Anti-VEGF biosimilar compared to Reference drug for AMD neovascolare

Patient or population: AMD neovascolare

Setting: qualsiasi

Intervention: Anti-VEGF biosimilar ranibizumab

Comparison: Reference drug ranibizumab

Esiti	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° di partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Reference drug	Risk with Anti-VEGF biosimilar			
Funzione visiva: Variazione dal baseline in acuità visiva (BCVA) a 8 - 12 settimane misurata tramite logMAR scale (ETDRS) chart.		MD 0.68 lower (1.6 lower to 0.23 higher)	-	672 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Proporzione di partecipanti che hanno perso meno di 15 lettere in BVCA dal baseline (24 a 48 settimane)	994 per 1.000	974 per 1.000 (964 to 994)	RR 0.98 (0.97 to 1.00)	672 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (24 settimane)	272 per 1.000	259 per 1.000 (201 to 332)	RR 0.95 (0.74 to 1.22)	672 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{b,c}

<p>Variazione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain con l'utilizzo dell'OCT (optical coherence tomography) (4 - 12 settimane)</p>		<p>MD 8.4 lower (19.45 lower to 2.65 higher)</p>	-	<p>680 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata^{a,b}</p>
<p>Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25) -variazione dal baseline a 24 - 48 settimane (misurazione autoriferita delle salute correlata alla vista)</p>		<p>MD 1.55 higher (0.81 lower to 3.91 higher)</p>	-	<p>446 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata^{a,b}</p>
<p>*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio</p>					
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>					
<p>Spiegazioni</p> <p>a. Imprecisione: Abbassato di 1 livello per ampi intervalli di confidenza non significativi</p> <p>b. non applicabile per presenza di un solo studio nell'analisi</p> <p>c. Imprecisione: Abbassato di 1 livello per intervalli di confidenza che includono sia benefici che danni</p>					

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																				
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati x Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR (Holz 2022: FYB201 vs originator; Woo 2021: SB11 vs originator)</p> <p>Altri biosimilari vs il proprio originator non sono stati considerati in quanto non ancora approvati.</p> <p>PROPOSTA: nel confronto biosimilare ranibizumab vs originator ranibizumab vi sono prove di qualità moderata di simile livello di sicurezza.</p> <p>Non vi sono evidenze di differenza nella sicurezza dei due farmaci nel contesto degli studi randomizzati controllati</p> <p>Summary of findings:</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Anti-VEGF biosimilar compared to Reference drug for AMD neovascolare</p> <hr/> <p>Patient or population: AMD neovascolare</p> <p>Setting: qualsiasi</p> <p>Intervention: Anti-VEGF biosimilar ranibizumab</p> <p>Comparison: Reference drug ranibizumab</p> <table border="1" data-bbox="359 1003 1755 1419"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° di partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Reference drug</th> <th>Risk with Anti-VEGF biosimilar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (48-52 settimane)</td> <td>5 per 1.000</td> <td>2 per 1.000 (0 to 16)</td> <td>RR 0.33 (0.04 to 3.20)</td> <td>1181 (2 RCTs)</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> <tr> <td>Eventi avversi: endoftalmiti (48-52 settimane)</td> <td>3 per 1.000</td> <td>4 per 1.000 (0 to 42)</td> <td>RR 1.31 (0.14 to 12.49)</td> <td>1181 (2 RCTs)</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° di partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Risk with Reference drug	Risk with Anti-VEGF biosimilar	Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (48-52 settimane)	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 16)	RR 0.33 (0.04 to 3.20)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a	Eventi avversi: endoftalmiti (48-52 settimane)	3 per 1.000	4 per 1.000 (0 to 42)	RR 1.31 (0.14 to 12.49)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a	
Esiti	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° di partecipanti (studi)				Certainty of the evidence (GRADE)														
	Risk with Reference drug	Risk with Anti-VEGF biosimilar																				
Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (48-52 settimane)	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 16)	RR 0.33 (0.04 to 3.20)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a																	
Eventi avversi: endoftalmiti (48-52 settimane)	3 per 1.000	4 per 1.000 (0 to 42)	RR 1.31 (0.14 to 12.49)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a																	

Eventi avversi oculari: infiammazione intraoculare (IOI) (48-52 settimane) (Woo 2021: vitriti e iridociclitici; Holz 2022: iridociclitici)	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	RR 3.96 (0.44 to 35.70)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a
Eventi avversi oculari: Aumento pressione intraoculare (48-52 settimane)	30 per 1.000	16 per 1.000 (3 to 78)	RR 0.52 (0.11 to 2.58)	1181 (2 RCTs)	⊕○○○ Molto Bassa ^{a,b}
Morte (morte non correlata o di origine non riportata)	8 per 1.000	6 per 1.000 (1 to 43)	RR 0.67 (0.09 to 5.12)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a
Sviluppo di anticorpi anti-farmaco	54 per 1.000	41 per 1.000 (24 to 70)	RR 0.76 (0.45 to 1.29)	1111 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a
Proporzione di partecipanti con eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs) che hanno condotto all'interruzione del trattamento o morte	27 per 1.000	29 per 1.000 (15 to 57)	RR 1.07 (0.55 to 2.10)	1181 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Bassa ^a

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Spiegazioni

a. Imprecisione: Abbassato di 2 livelli per ampi intervalli di confidenza che includono sia benefici che danni e OIS non raggiunto

b. Abbassato di un livello per inconsistenza per I²=56%

Certezza delle prove		
Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <p>○ Molto bassa x Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso</p>	<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <p>Completivamente la certezza delle prove è "bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <p>○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabile non importante</p>	<p>Dalla ricerca effettuata sulle banche dati bibliografiche (fino al novembre 2023) non sono stati identificati studi utili a fornire dati in tale ambito.</p>	

incertezza o variabilità x Nessuna incertezza importante o variabilità		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR PROPOSTA: sostanziale equivalenza per gli effetti desiderabili e indesiderabili.	

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <ul style="list-style-type: none">○ Costi molto elevati○ Costi moderati○ Costi e risparmi irrilevanti○ Risparmi moderati○ Risparmi elevati○ Variax Non so	<p>Non applicabile per il setting italiano</p>	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <ul style="list-style-type: none">○ Molto bassa○ Bassa○ Alta○ Moderata○ Altax Nessuno studio incluso	<p>Non applicabile per il setting italiano</p>	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confronto	<p>In Giappone, Yanagi et al. (2023)[30] hanno esaminato la costo-efficacia del biosimilare di ranibizumab (RBZ BS) da una prospettiva sociale. I risultati hanno evidenziato che RBZ BS rappresenta un'opzione dominante rispetto ad altre terapie anti-VEGF, offrendo lievi incrementi nei QALY e una riduzione dei costi.</p> <p>Yanagi Y, Takahashi K, Iida T, Gomi F, Morii J, Kunikane E, Sakamoto T. Cost-Effectiveness Analysis of Ranibizumab Biosimilar for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Japan. <i>Ophthalmol Ther</i> [Internet].</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento x Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia x Non so 	<p>La ricerca effettuata sulle banche dati bibliografiche (fino al novembre 2023) non ha identificato studi utili a fornire dati in tale ambito.</p>	

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so	La ricerca effettuata sulle banche dati bibliografiche (fino al novembre 2023) non ha identificato studi utili a fornire dati in tale ambito.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
CONFRONTO RANIBIZUMAB BIOSIMILARE VS RANIBIZUMAB ORIGINATOR <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so	La ricerca effettuata sulle banche dati bibliografiche (fino al novembre 2023) non ha identificato studi utili a fornire dati in tale ambito.	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli nel confronto	Irrilevanti		Varia	Non so
CERTEZZE DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia nel confronto BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	x	○	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Ranibizumab biosimilare può essere utilizzato in alternativa all'originator in quanto esistono evidenze di qualità moderata di simile efficacia e sicurezza.

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono disponibili evidenze a riguardo

Monitoraggio e valutazione

Non sono disponibili evidenze a riguardo; tuttavia non vi sono motivi per ritenere che esistano differenze rispetto agli originator a riguardo.

Priorità della ricerca

Osservazione della sicurezza ed efficacia real world come per gli originator.

APPENDICE Quesito clinico 1

Appendice 1A: Protocollo del quesito clinico 1

Appendice 1B Strategia di ricerca su efficacia e sicurezza

Appendice 1C: Strategia di ricerca sulle altre dimensioni dell'EtD

Appendice 1D: Processo di selezione delle revisioni sistematiche e referenze degli studi inclusi

Appendice 1E: Studi esclusi da full-text e motivi di esclusione

Appendice 1F: Valutazione della qualità metodologica delle revisioni sistematiche incluse

Appendice 1G: Revisioni sistematiche incluse ma non considerate per l'estrazione con ragione di esclusione

Appendice 1H: Sintesi delle principali caratteristiche delle revisioni sistematiche incluse

Appendice 1I: Caratteristiche degli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche

Appendice 1L: Valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche

Appendice 1M: Forest Plot

Appendice 1N: Tabelle delle evidenze GRADE

Appendice 1O: Altre evidenze (evidenze indirette)

- 1. Confronti tra farmaci non supportati da evidenze dirette (evidenze indirette)
- 2. Confronti tra setting di cura (*ambulatoriale vs sala operatoria*) non supportati da evidenze dirette (evidenze indirette)

APPENDICE 1A

Protocollo Quesito clinico 1.

Le iniezioni intravitreali con i farmaci anti-VEGF attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri nei pazienti affetti da AMD neovascolare?

Popolazione = Adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare

Intervento = Farmaci anti-VEGF: Aflibercept, bevacizumab, brolocizumab, ranibizumab

Confronto = Farmaci anti-VEGF tra di loro: Aflibercept, bevacizumab, brolocizumab, ranibizumab

Esiti =

1. Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline)
2. Proporzioni di pazienti che ha ottenuto un miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS)
3. Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (μm);
4. Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up)
5. Eventi avversi oculari: endoftalmiti (a qualsiasi follow up)
6. Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI)
7. Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up)
8. Morte
9. Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)

Esiti di efficacia misurati a follow up ≥ 1 anno e non più di 5:

Breve termine (almeno un 1 anno di follow-up)

Medio /Lungo termine (≥ 2 anni)

Setting= ospedale, centro o casa di cura convenzionata equiparata, ambulatorio chirurgico, e/o ambulatorio protetto, ambulatorio, sala operatoria, ambiente ospedaliero, ambiente extra-ospedaliero

APPENDICE 1B.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi sul trattamento dell'AMD neovascolare con i farmaci anti-VEGF

Cochrane library (Issue12 2021)

#1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees	2689
#2	MeSH descriptor: [Retinal Degeneration] explode all trees	2827
#3	MeSH descriptor: [Retinal Neovascularization] explode all trees	83
#4	MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees	447
#5	MeSH descriptor: [Macula Lutea] explode all trees	491
#6	((macul* or retina* or choroid*) near/3 degenerat*):ti,ab	3226
#7	((macul* or retina* or choroid*) near/3 neovascul*):ti,ab	2022
#8	maculopath*:ti,ab	338
#9	(macul* near/2 lutea*):ti,ab	13
#10	(macul* near/3 dystroph*):ti,ab	35
#11	macular next disease:ti,ab	54
#12	(AMD or ARMD or CNV):ti,ab	3184
#13	{OR #1-#12}	6335
#14	MeSH descriptor: [Angiogenesis Inhibitors] explode all trees	1293
#15	MeSH descriptor: [Angiogenesis Inducing Agents] explode all trees	50
#16	MeSH descriptor: [Endothelial Growth Factors] explode all trees	198
#17	MeSH descriptor: [Vascular Endothelial Growth Factors] explode all trees	1395
#18	(anti* near/2 VEGF*):ti,ab	1532
#19	anti near/1 angiogen*	770
#20	(endothelial near/2 growth near/2 factor*):ti,ab	3475
#21	(macugen* or pegaptanib* or lucentis* or rhufab* or ranibizumab* or bevacizumab* or avastin* or aflibercept* or conbercept* or OPT 302 or Opthea* or RTH258 or Brolucizumab* or abicipar pegol):ti,ab	8924
#22	VEGF TRAP*	142
#23	{OR #14-#22}	12616
#24	#13 and #23 in Cochrane Reviews	17
#25	#13 and #23 in Trials	2436

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 29, 2021>

1	exp macular degeneration/ (27155)
2	exp retinal degeneration/ (46750)
3	exp retinal neovascularization/ (3235)
4	exp choroidal neovascularization/ (6320)
5	exp macula lutea/ (14568)
6	maculopath\$.tw. (4970)
7	((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$).tw. (33235)
8	((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$).tw. (13283)
9	(macula\$ adj2 lutea).tw. (141)
10	(AMD or ARMD or CNV).ti. (2106)
11	or/1-10 (80319)

- 12 exp angiogenesis inhibitors/ (62427)
- 13 angiogenesis inducing agents/ (4035)
- 14 endothelial growth factors/ (8098)
- 15 exp vascular endothelial growth factors/ (59147)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (8042)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (66823)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (13680)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (22533)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (290)
- 21 or/12-20 (150325)
- 22 11 and 21 (12603)
- 23 randomized controlled trial.pt. (554449)
- 24 controlled clinical trial.pt. (94617)
- 25 random*.ab. (1242691)
- 26 placebo.ab. (224339)
- 27 clinical trials as topic.sh. (198605)
- 28 random allocation.sh. (106361)
- 29 trial.ti. (253769)
- 30 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 (1765687)
- 31 exp animals/ not humans.sh. (4936003)
- 32 30 not 31 (1589786)
- 33 22 and 32 (1733)
- 34 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ (282500)
- 35 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw. (252348)
- 36 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw. (13167)
- 37 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw. (32885)
- 38 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. (33391)
- 39 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. (10236)
- 40 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. (10236)
- 41 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. (11697)
- 42 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (384960)
- 43 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (278846)
- 44 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (20562)
- 45 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. (15456)
- 46 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. (10367)
- 47 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw. (2511)
- 48 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 (551643)
- 49 22 and 48 (472)
- 50 33 or 49 (1963)

Embase <1974 to 2021 December 29>

- 1 exp *retina macula degeneration/ (11167)
- 2 exp *retinal degeneration/ (26607)
- 3 exp *subretinal neovascularization/ (5432)
- 4 maculopath\$.tw. (6244)
- 5 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$.tw. (44026)
- 6 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$.tw. (17207)
- 7 (macula\$ adj2 lutea).tw. (116)
- 8 (AMD or ARMD or CNV).ti. (3782)

- 9 or/1-8 (70495)
- 10 *angiogenesis/ (37325)
- 11 exp *angiogenesis inhibitors/ (116250)
- 12 *angiogenic factor/ (2915)
- 13 *endothelial cell growth factor/ (901)
- 14 *monoclonal antibody/ (76266)
- 15 *vasculotropin/ (27092)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (13480)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (84611)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (21049)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (46194)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (516)
- 21 or/10-20 (324952)
- 22 9 and 21 (12246)
- 23 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/ (2281095)
- 24 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab. (1223651)
- 25 23 or 24 (2759861)
- 26 (animal or animal experiment).sh. (4277306)
- 27 human.sh. (22915083)
- 28 26 and 27 (786970)
- 29 26 not 28 (3490336)
- 30 25 not 29 (2659206)
- 31 22 and 30 (2744)
- 32 "systematic review"/ or meta analysis/ (435670)
- 33 "meta analysis (topic)"/ (47786)
- 34 "systematic review (topic)"/ (27940)
- 35 biomedical technology assessment/ (15370)
- 36 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab. (306497)
- 37 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab. (15283)
- 38 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab. (46287)
- 39 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab. (40616)
- 40 (handsearch* or hand search*).ti,ab. (12416)
- 41 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (40532)
- 42 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab. (16056)
- 43 (meta regression* or metaregression*).ti,ab. (14248)
- 44 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (603160)
- 45 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab. (346559)
- 46 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (28957)
- 47 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab. (21555)
- 48 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab. (12231)
- 49 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab. (4609)
- 50 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 (811884)
- 51 31 and 50 (168)
- 52 31 or 51 (2744)

APPENDICE 1C. STRATEGIA DI RICERCA SULLE DIMENSIONI DI ACCETTABILITA', FATTIBILITA', EQUITA', VALORI E PREFERENZE DELL'UTILIZZO DEI REGIMI DI TRATTAMENTO E MODALITA' DI MONITORAGGIO DEI FARMACI ANTI-VEGF NEL PAZIENTE CON DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE CORRELATA ALL'ETA'

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 20, 2022>

- 1 exp macular degeneration/ (27288)
- 2 exp retinal degeneration/ (46953)
- 3 exp retinal neovascularization/ (3245)
- 4 exp choroidal neovascularization/ (6344)
- 5 exp macula lutea/ (14633)
- 6 maculopath\$.tw. (4988)
- 7 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$.tw. (33356)
- 8 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$.tw. (13341)
- 9 (macula\$ adj2 lutea).tw. (141)
- 10 (AMD or ARMD or CNV).ti. (2110)
- 11 or/1-10 (80617)
- 12 exp angiogenesis inhibitors/ (62676)
- 13 angiogenesis inducing agents/ (4051)
- 14 endothelial growth factors/ (8101)
- 15 exp vascular endothelial growth factors/ (59380)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (8098)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (67019)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (13727)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (22650)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (291)
- 21 or/12-20 (150864)
- 22 11 and 21 (12663)
- 23 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw. (152609)
- 24 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw. (265896)
- 25 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw. (138644)
- 26 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw. (4498)
- 27 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/ (317024)
- 28 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw. (345433)
- 29 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 (921316)
- 30 22 and 29 (128)
- 31 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp. (1015223)
- 32 *Attitude to Health/ (43837)
- 33 *Patient Participation/ (16130)
- 34 *Patient Preference/ (6248)
- 35 (choice or choices).ti. (41464)
- 36 value*.ti. (177223)
- 37 health state values.ti,ab. (193)
- 38 valuation*.ti. (1731)
- 39 expectation*.ti,ab. (98194)

- 40 attitude*.ti,ab. (168051)
- 41 acceptab*.ti,ab. (203089)
- 42 point of view.ti,ab. (45984)
- 43 patient* participation.ti,ab. (3052)
- 44 user* participation.ti,ab. (344)
- 45 user* perspective*.ti,ab. (1215)
- 46 patient* perce*.ti,ab. (16446)
- 47 user* perce*.ti,ab. (1439)
- 48 user view*.ti,ab. (119)
- 49 patient* view*.ti,ab. (3643)
- 50 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 (1682912)
- 51 22 and 50 (440)
- 52 30 or 51 (554)

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 20, 2022>

- 1 exp Consumer Participation/ (46011)
- 2 ((patient\$ or consumer\$) adj3 (participat\$ or decisi\$ or decid\$)).ti,ab. (57144)
- 3 "Patient Acceptance of Health Care"/ (52504)
- 4 exp attitude to health/ (450394)
- 5 consumer satisfaction/ (23122)
- 6 exp *Consumer Satisfaction/ (11301)
- 7 Patient Preference/ (10077)
- 8 "patient-focused".ti,ab. (1789)
- 9 "patient-centered".ti,ab. (18740)
- 10 "patient-centred".ti,ab. (6569)
- 11 (patient adj3 (attitude\$ or preference\$)).ti,ab. (14978)
- 12 "patient satisfaction".ti. (6905)
- 13 cooperative behavior/ (45390)
- 14 exp self-efficacy/ (22762)
- 15 self-efficacy.ti,ab. (32914)
- 16 exp adaptation, psychological/ (134855)
- 17 coping.ti,ab. (61969)
- 18 ("self-perception" or "self-concept").ti,ab. (9791)
- 19 exp health education/ (256186)
- 20 patient education as topic/ (87820)
- 21 exp attitude to health/ (450394)
- 22 health knowledge, attitudes, practice/ (122044)
- 23 "informed choice".ti,ab. (1646)
- 24 "shared decision making".ti,ab. (10249)
- 25 empowerment.tw. (13981)
- 26 ("focus group" adj3 (patient\$ or parent\$ or famil\$ or spouse\$)).ti,ab. (861)
- 27 *"Quality of Life"/ (103186)
- 28 "Quality of Life"/px [Psychology] (30866)
- 29 (QoL or "quality of life").ti. (79500)
- 30 personal autonomy/ (17912)
- 31 self concept/ (59494)
- 32 Consumer Advocacy/ (3469)
- 33 freedom/ (6029)
- 34 needs assessment/ (31999)
- 35 patient advocacy/ (24099)
- 36 self-help groups/ (9433)
- 37 life change events/ (23249)
- 38 attitude to death/ (16632)
- 39 patient-centered care/ (21738)
- 40 exp professional-patient relations/ (146794)

- 41 self care/ (35000)
- 42 self-management.ti. (7820)
- 43 ((patient\$ or consumer\$ or parent\$ or famil\$ or spouse\$) adj (attitude\$ or involvement or desir\$ or perspective\$ or activation or view\$ or preference\$)).ti,ab. (50843)
- 44 "expert patient".ti,ab. (162)
- 45 or/1-44 (1332229)
- 46 exp decision making/ (219722)
- 47 exp communication/ (339474)
- 48 stress, psychological/ (129363)
- 49 emotions/ (75801)
- 50 vignette*.ti,ab. (12287)
- 51 or/46-50 (725288)
- 52 exp Patients/px [Psychology] (18282)
- 53 (patient\$ or consumer\$).ti. (2081901)
- 54 or/52-53 (2092407)
- 55 51 and 54 (64922)
- 56 "focus group\$".ti,ab. (55043)
- 57 focus groups/ (33749)
- 58 narration/ (9459)
- 59 qualitative.ti. (57555)
- 60 or/56-59 (117580)
- 61 45 or 55 or 60 (1422964)
- 62 exp macular degeneration/ (27288)
- 63 exp retinal degeneration/ (46953)
- 64 exp retinal neovascularization/ (3245)
- 65 exp choroidal neovascularization/ (6344)
- 66 exp macula lutea/ (14633)
- 67 maculopath\$.tw. (4988)
- 68 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$).tw. (33356)
- 69 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$).tw. (13341)
- 70 (macula\$ adj2 lutea).tw. (141)
- 71 (AMD or ARMD or CNV).ti. (2110)
- 72 or/62-71 (80617)
- 73 exp angiogenesis inhibitors/ (62676)
- 74 angiogenesis inducing agents/ (4051)
- 75 endothelial growth factors/ (8101)
- 76 exp vascular endothelial growth factors/ (59380)
- 77 (anti adj2 VEGF\$).tw. (8098)
- 78 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$).tw. (67019)
- 79 (anti adj1 angiogen\$).tw. (13727)
- 80 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (22650)
- 81 VEGF TRAP\$.tw. (291)
- 82 or/73-81 (150864)
- 83 72 and 82 (12663)
- 84 61 and 83 (217)

Embase <1974 to 2022 January 21>

- 1 exp *retina macula degeneration/ (11237)
- 2 exp *retinal degeneration/ (26708)
- 3 exp *subretinal neovascularization/ (5441)
- 4 maculopath\$.tw. (6271)
- 5 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$).tw. (44183)
- 6 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$).tw. (17285)
- 7 (macula\$ adj2 lutea).tw. (116)

- 8 (AMD or ARMD or CNV).ti. (3795)
9 or/1-8 (70743)
10 *angiogenesis/ (37417)
11 exp *angiogenesis inhibitors/ (116644)
12 *angiogenic factor/ (2917)
13 *endothelial cell growth factor/ (901)
14 *monoclonal antibody/ (76370)
15 *vasculotropin/ (27124)
16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (13547)
17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (84896)
18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (21138)
19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (46392)
20 VEGF TRAP\$.tw. (517)
21 or/10-20 (325922)
22 9 and 21 (12295)
23 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw. (188205)
24 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw. (382804)
25 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw. (174496)
26 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw. (5124)
27 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw. (439171)
28 *vulnerable population/ or *socioeconomics/ or *poverty/ or *social class/ or *health care disparity/ or *health disparity/ (65129)
29 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 (1019503)
30 22 and 29 (131)
31 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).tw. (1171168)
32 *attitude to health/ (61216)
33 *patient participation/ (10536)
34 *patient preference/ (5654)
35 (choice or choices).ti. (48119)
36 (value* and preference*).tw. (24569)
37 health state values.ti,ab. (256)
38 valuation*.ti. (2476)
39 expectation*.ti,ab. (122199)
40 acceptab*.ti,ab. (279076)
41 point of view.ti,ab. (62432)
42 user* participation.ti,ab. (389)
43 user* perspective*.ti,ab. (1440)
44 patient* perce*.ti,ab. (24661)
45 user* perce*.ti,ab. (1606)
46 user view*.ti,ab. (190)
47 exp Consumer Participation/ (53654)
48 ((patient\$ or consumer\$) adj3 (participat\$ or decisi\$ or decid\$)).ti,ab. (93817)
49 "Patient Acceptance of Health Care"/ (63632)
50 consumer satisfaction/ (133)
51 exp *Consumer Satisfaction/ (63)
52 Patient Preference/ (22350)
53 "patient-focused".ti,ab. (2597)
54 "patient-centered".ti,ab. (26099)
55 "patient-centred".ti,ab. (9405)
56 (patient adj3 (attitude\$ or preference\$)).ti,ab. (23194)

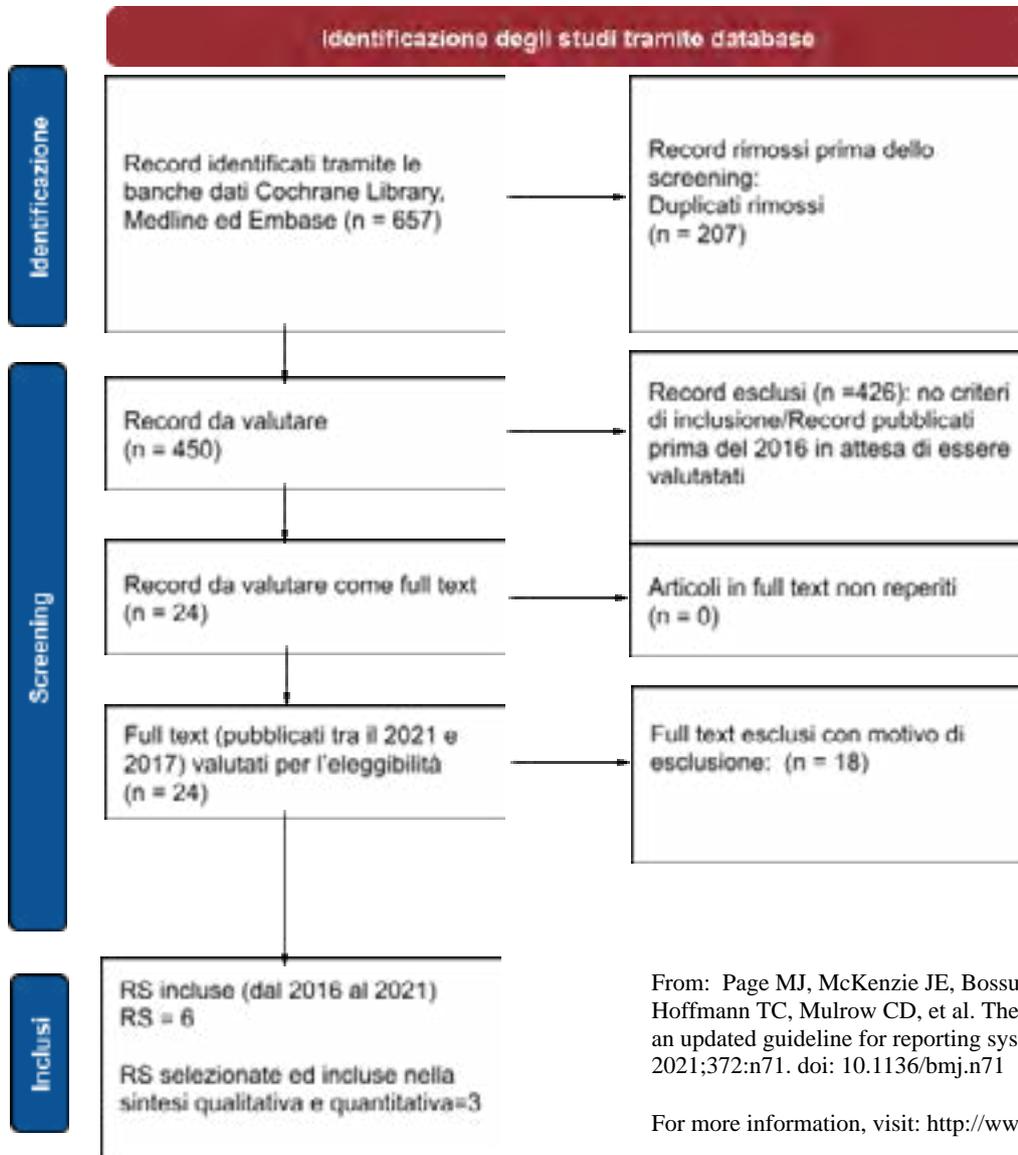
- 57 "patient satisfaction".ti. (9536)
- 58 health knowledge, attitudes, practice/ (99404)
- 59 "informed choice".ti,ab. (2085)
- 60 "shared decision making".ti,ab. (14417)
- 61 *"Quality of Life"/ (121399)
- 62 (QoL or "quality of life").ti. (119970)
- 63 Consumer Advocacy/ (3288)
- 64 needs assessment/ (25963)
- 65 patient advocacy/ (22711)
- 66 patient-centered care/ (210490)
- 67 exp professional-patient relations/ (51568)
- 68 self-management.ti. (10105)
- 69 ((patient\$ or consumer\$ or famil\$ or spouse\$) adj (attitude\$ or involvement or desir\$ or perspective\$ or activation or view\$ or preference\$)).ti,ab. (63031)
- 70 "expert patient".ti,ab. (265)
- 71 qualitative.ti. (64541)
- 72 or/31-71 (2350456)
- 73 22 and 72 (570)
- 74 30 or 73 (686)

Web of Science Core Collection:

1. TS=(equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality)
2. TS=((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) NEAR/3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*))
3. TS=("vulnerable population" or socioeconomic or poverty or "social class" or "health care disparity" or "health disparity")
4. TI=(acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization)
5. TS=((patient\$ or consumer\$) NEAR/3 (participat\$ or decisi\$ or decid\$))
6. TS=((patient\$ or consumer\$) NEAR/2 (attitude\$ or involvement or desir\$ or perspective\$ or activation or view\$ or preference\$))
7. TI=((value* and preference*))
8. TI=(choice or choices)
9. TS=("point of view")
10. TS=("patient-focused" OR "patient-centered" OR "patient-centred" OR "patient satisfaction" OR "informed choice" OR "shared decision making" OR "patient advocacy")
11. TI=(QoL or "quality of life" or qualitative)
12. #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
13. (((TS=(((macul* or retina* or choroid*) NEAR/3 degener*))) OR TS=(((macul* or retina* or choroid*) NEAR/3 neovasc*))) OR TS=(macula* NEAR/2 lutea)) OR TI=(AMD or ARMD or CNV)
14. (((TS=(anti NEAR/2 VEGF*)) OR TS=(anti NEAR/1 angiogen*)) OR TS=(macugen* or pegaptanib* or lucentis* or rhufab* or ranibizumab* or bevacizumab* or avastin or aflibercept* or conbercept* or "OPT 302" or Opthea* or RTH258 or Brolucizumab* or "abicipar pegol")) OR TS=(anti NEAR/1 angiogen*)) OR TS=(VEGF NEAR/0 TRAP*)
15. #14 OR #13
16. #15 AND #12

APPENDICE 1D.

PRISMA FLOW DIAGRAM PER IL PROCESSO DI SELEZIONE DELLE REVISIONI SISTEMATICHE



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Referenze RS incluse

1. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 29;8(8):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub3. PMID: 25170575; PMCID: PMC4270425.
2. Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, Paynter R, Kondo K, Kansagara D. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2019
3. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2018 May 30;18(1):130. doi: 10.1186/s12886-018-0785-3. PMID: 29843663; PMCID: PMC5975529.
4. Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, Rejdak R, Bucolo C, Reibaldi M, et al. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *Journal of clinical medicine.* 2020;9(5)
5. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2019;9(5):e022031.

APPENDICE 1E.

STUDI ESCLUSI E MOTIVI DI ESCLUSIONE

Revisione	Motivo di esclusione
Al-Khersan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019;20(15):1879-91.	Revisione non sistematica (narrativa)
Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, Ehlers JP, Schoenberger SD, Yeh S, et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2019;126(1):55-63.	Revisione descrittiva
Barmas-Alamdari D, D'Souza HS, Kapoor KG, Wagner AL. Intravitreal Ziv-Aflibercept: A Comprehensive Review. Seminars in ophthalmology. 2019;34(6):420-35.	Revisione non sistematica (narrativa)
Cabral De Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: Therapeutic avenues, clinical trials and future directions	Revisione non sistematica (narrativa)
Finger RP, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik J-F, Mitchell P, et al. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. BMC ophthalmology. 2020;20(1):294.	RS di studi osservazionali e dati non estraibili per singolo farmaco
Guo MY, Cheng J, Etminan M, Zafari Z, Maberley D. One year effectiveness study of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. Acta ophthalmologica. 2019;97(1):e1-e7.	Dati non estraibili
Hata M et al. Visual acuity outcomes of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical trials. Japanese Journal of Ophthalmology 2021;65(6)	In lingua giapponese
Luu KT et al. Effect of Anti-VEGF Therapy on the Disease Progression of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Model-Based Meta-Analysis. Journal of clinical pharmacology 2021	Dati non estraibili
Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2019;13:1323-9.	Revisione non sistematica (narrativa)
Li J, Xu J, Chen Y, Zhang J, Cao Y, Lu P. Efficacy Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Three Subtypes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Ophthalmol. 2018;2018:1425707. Published 2018 Oct 23. doi:10.1155/2018/1425707	Dati non estraibili

Reibaldi M, Fallico M, Avitabile T, Bonfiglio V, Russo A, Castellino N, et al. Risk of Death Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA ophthalmology</i> . 2020;138(1):50-7.	Dati non estraibili
Ngo-Ntjam N, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T, Thulliez M, Salvo F, Angoulvant D, et al. Cardiovascular adverse events in adults treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF): Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> . 2021;35(SUPPL 1):38.	Dati non estraibili
Thulliez M, Angoulvant D, Pisella P-J, Bejan-Angoulvant T. Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use. <i>JAMA ophthalmology</i> . 2018;136(5):557-66.	Overview
Villegas VM, Aranguren LA, Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW, Jr. Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Expert opinion on drug delivery. 2017;14(2):273-82.	Revisione non sistematica (narrativa)
Zarbin MA. Anti-VEGF Agents and the Risk of Arteriothrombotic Events. <i>Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa)</i> . 2018;7(1):63-7.	Revisione non sistematica (narrativa)
Wallsh JO, Gallemore RP. Anti-vegf-resistant retinal diseases: A review of the latest treatment options. <i>Cells</i> . 2021;10(5):1049.	Revisione non sistematica (narrativa)
Tricco AC, Thomas SM, Lillie E, Veroniki AA, Hamid JS, Pham B, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. <i>Systematic reviews</i> . 2021;10(1):315.	NMA. Dati non estraibili.
Nanji K, et al. The 12- and 24-Month Effects of Intravitreal Ranibizumab, Aflibercept and Bevacizumab on Intraocular Pressure: A Network Meta-Analysis. <i>Ophthalmology</i> 2021	NMA. Dati non estraibili

APPENDICE 1F. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DELLE REVISIONI INCLUSE (CHECKLIST AMSTAR 2)

Studio	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Giudizio globale
Solomon 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Alta
Low 2018	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	Moderata
Nguyen 2018	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Moderata
Plyukhova 2020	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Bassa
Pham 2019	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Bassa

AMSTAR checklist (Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence 2020;12(2): e1000206. Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato ad analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

APPENDICE 1G.

RS INCLUSE E NON CONSIDERATE NELLA LG CON MOTIVO DI ESCLUSIONE

Studio	Motivo di esclusione
Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, Rejdak R, Bucolo C, Reibaldi M, et al. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. <i>Journal of clinical medicine</i> . 2020;9(5)	Stessi studi e confronti considerati in Solomon 2019 (più alta qualità metodologica)
Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ open</i> . 2019;9(5):e022031.	Stessi studi e confronti considerati in Solomon 2019 (più alta qualità metodologica)

APPENDICE 1H.

SINTESI DELLE PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE RS SELEZIONATE INCLUSE

REVISIONE Autore, anno pubblicazione, anno di ricerca	Confronti considerati	Studi inclusi nella RS	Caratteristiche della popolazione in studio	Esiti considerati
Nguyen 2018 (Giugno 2016)	Aflibercept vs Ranibizumab Bevacizumab vs ranibizumab	RCT	pazienti con diagnosi di nAMD	Efficacia e sicurezza
Solomon 2019 (31 Gennaio 2018)	Bevacizumab vs Ranibizumab	RCT	pazienti con diagnosi di nAMD	Efficacia e sicurezza
Low 2019 (Febbraio 2017)	Bevacizumab vs Ranibizumab Aflibercept vs Bevacizumab	RCT	pazienti con diagnosi di nAMD	Efficacia e sicurezza

APPENDICE 1I. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RCT INCLUSI NELLE REVISIONI SISTEMATICHE PER I CONFRONTI

1. Confronto tra BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB

Bevacizumab vs ranibizumab				
CATT 2011 2 years; re-randomized at end of first year	1.25 mg bevacizumab monthly for 1 year; at 1 year, re-randomization to ranibizumab monthly or variable dosing	0.5 mg ranibizumab monthly for 1 year; at 1 year, re-randomization to ranibizumab monthly or variable dosing	1.25 mg bevacizumab as needed after first injection for 2 years	0.5 mg ranibizumab as needed after first injection for 2 years
IVAN 2013 2 years; ongoing	1.25 mg bevacizumab monthly for 2 years	0.5 mg ranibizumab monthly for 2 years	1.25 mg bevacizumab monthly for 3 months, then as needed in 3-month cycles	0.5 mg ranibizumab monthly for 3 months, then as needed in 3-month cycles
Biswas 2011 18 months	1.25 mg bevacizumab monthly for 3 months, then as needed	0.5 mg ranibizumab monthly for 3 months, then as needed	-	-
BRAMD 2016 1 year	1.25 mg bevacizumab monthly for 1 year	0.5 mg ranibizumab monthly for 1 year	-	-
GEFAL 2013 1 year	1.25 mg bevacizumab; maximum of 1 injection per month	0.5 mg ranibizumab; maximum of 1 injection per month	-	-
LUCAS 2015 1 year	1.25 mg bevacizumab; (real and extend protocol)	0.5 mg ranibizumab; (real and extend protocol)	-	-
MANTA 2013 1 year	1.25 mg bevacizumab monthly for 3 months, then as needed	0.5 mg ranibizumab monthly for 3 months, then as needed	-	-
SAVE-AMD 2017 1 year	1.25 mg bevacizumab at day 1 and at week 4, then as needed	0.5 mg ranibizumab at day 1 and at week 4, then as needed	-	-
Schollert 2014 1 year	1.25 mg bevacizumab for 3 months, at 30-day intervals, then as needed	0.5 mg ranibizumab for 3 months, at 30-day intervals, then as needed	-	-
Subramanian 2010 1 year	0.05 mL bevacizumab monthly for 3 months, then as needed	0.05 mL ranibizumab monthly for 3 months, then as needed	-	-

2. Confronto tra AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB

Table 1 Characteristics of included studies

Study	Location	Treatment groups	Follow-up, months	Number of patients	Age, years
VIEW 1 (25)	United States and Canada	Aflibercept and ranibizumab	24	913/304 ^a	78/78 ^b
VIEW 2 (25)	Europe, the Middle East, Asia-Pacific, and Latin America	Aflibercept and ranibizumab	24	913/201 ^a	74/73 ^b

3. Confronto tra BROLUCIZUMAB 6 MG VS AFLIBERCEPT 2 MG

Author, Year	Trial Name	Trial Identifier	Country of Conduct	Study Design	Study Period	Single or Multi-Centre	Overall Sample Size	Study Duration (Months)
Dugel, 2019a[26]	HARRIER	NCT02434328	Singapore, Malaysia, South Korea, Taiwan, Vietnam, Greece, Brazil, Austria, Switzerland, Germany, the Netherlands, Norway, Belgium, Croatia, Turkey, United Kingdom, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Poland, Portugal, Russia, Slovakia, Spain, Sweden	Parallel RCT	2015-2016	MULTI	743	12
Dugel, 2019b[26]	HAWK	NCT02307682	Japan, Australia, New Zealand, Israel, Argentina, Columbia, Panama, USA, Canada, Mexico, Puerto Rico	Parallel RCT	2014-2016	MULTI	1082	12

APPENDICE 1L.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INCLUSI PER IL CONFRONTO BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB NELLA REVISIONE CONDOTTA DA SOLOMON 2020

Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi (Checklist Cochrane RoB)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants (performance bias)	Masking of study personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Biswas 2011	+	?	?	+	+	?	?	+
BRAMD 2016	+	+	+	+	+	?	+	+
CATT 2011	+	+	?	+	+	?	+	+
GEFAL 2013	+	+	+	+	+	?	?	+
IVAN 2013	+	+	+	+	+	?	?	+
LUCAS 2015	+	+	+	+	+	?	+	+
MANTA 2013	+	+	+	+	+	?	+	+
SAVE-AMD 2017	?	?	?	?	?	-	+	?
Scheller 2014	+	?	?	?	-	?	?	?
Subramanian 2010	?	+	+	+	+	-	?	+

Fonte: Solomon 2019.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI INCLUSI PER IL CONFRONTO AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB NELLA REVISIONE CONDOTTA DA NGUYEN 2018

Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi (Checklist Cochrane RoB)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
VIEW 1	7	6	6	6	6	6	6
VIEW 2	7	6	6	6	6	6	6

Fonte: Nguyen 2018.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI PRIMARI INCLUSI PER IL CONFRONTO BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT

Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi (Checklist Cochrane RoB)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dugel 2020/2022_HARRIER	●	●	●	●	●	●	●
Dugel 2020/2022 HAWK	●	●	●	●	●	●	●

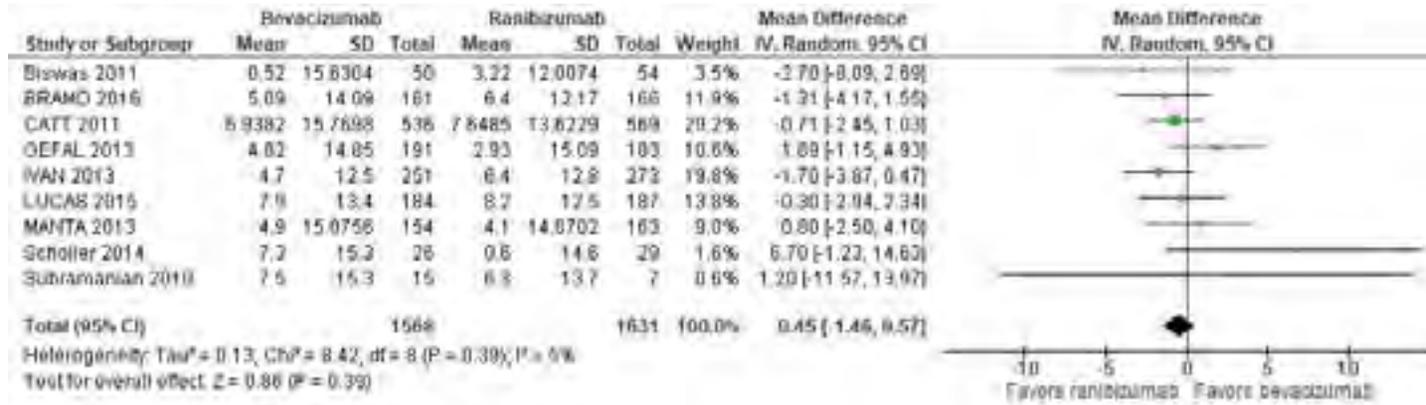
APPENDICE 1M.
FOREST PLOT DELLE ANALISI EFFETTUATE PER ESITO
META-ANALISI

1. BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB (Solomon 2019; Low 2018).

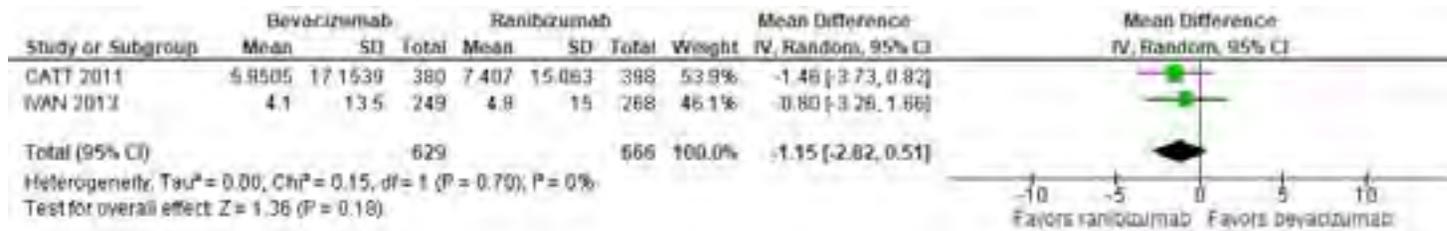
META-ANALISI

A. ESITI DI EFFICACIA

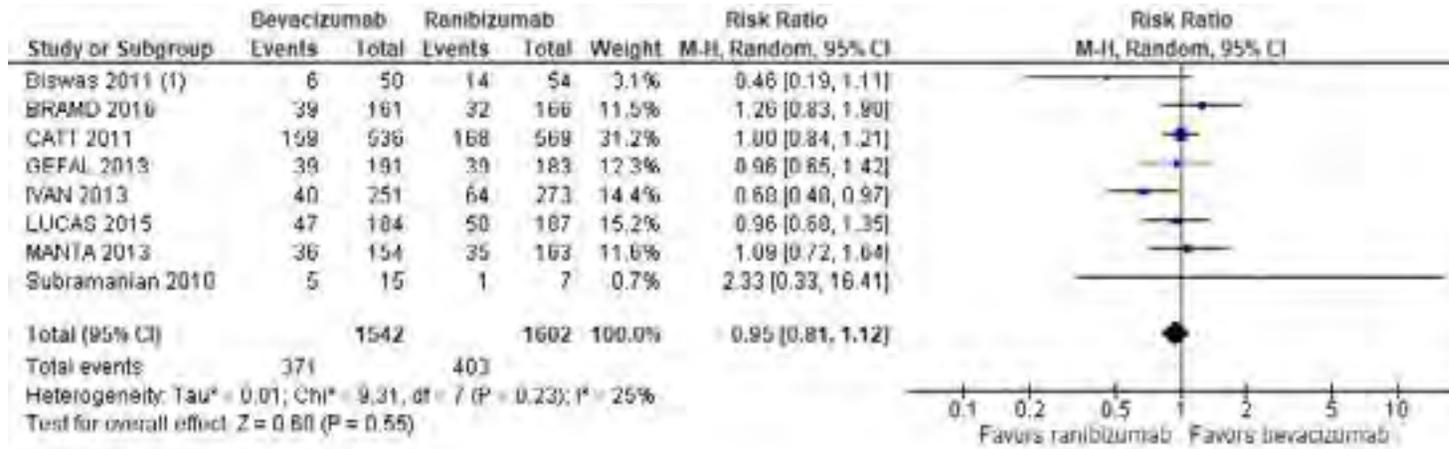
Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media dal baseline. Follow up: 1 anno



Funzione visiva: variazione media dell'acuità visiva misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media dal baseline. Follow-up medio: 2 anni



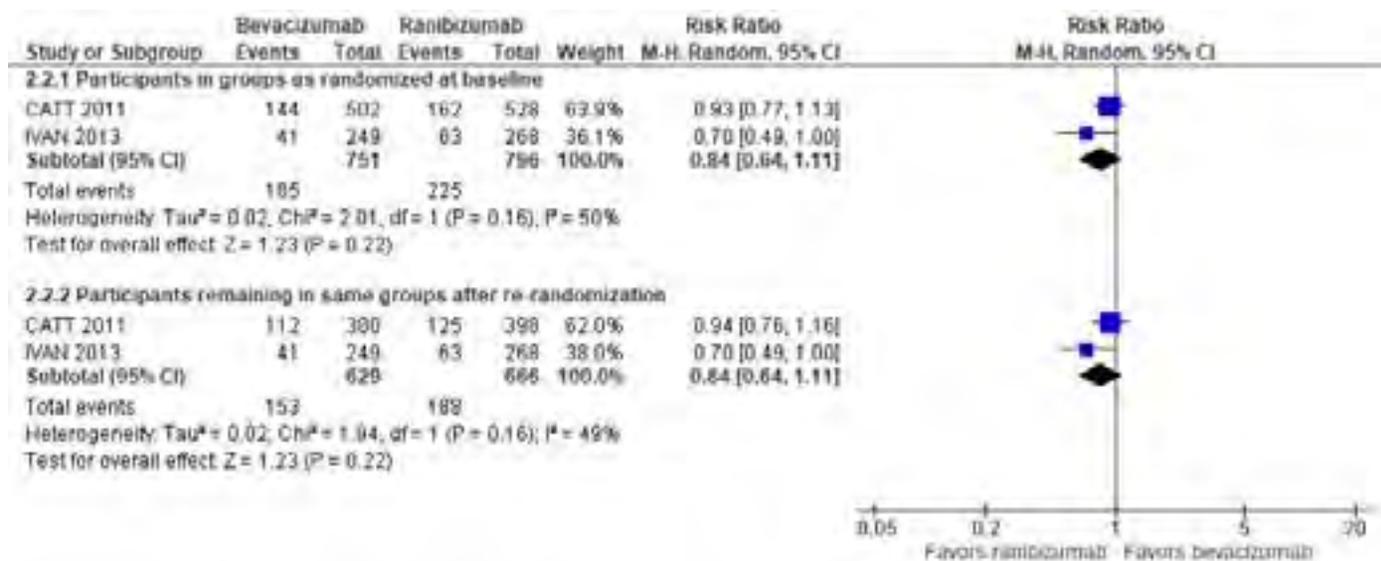
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up medio: 1 anno



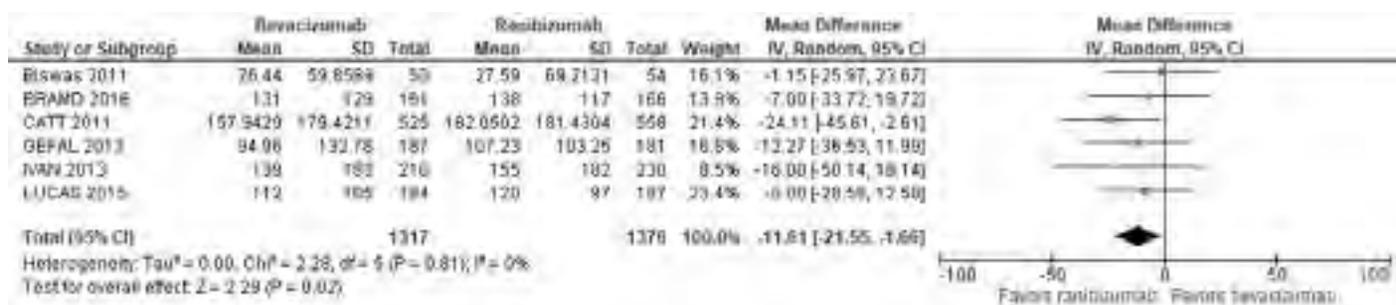
Footnotes

(1) follow-up was 18 months

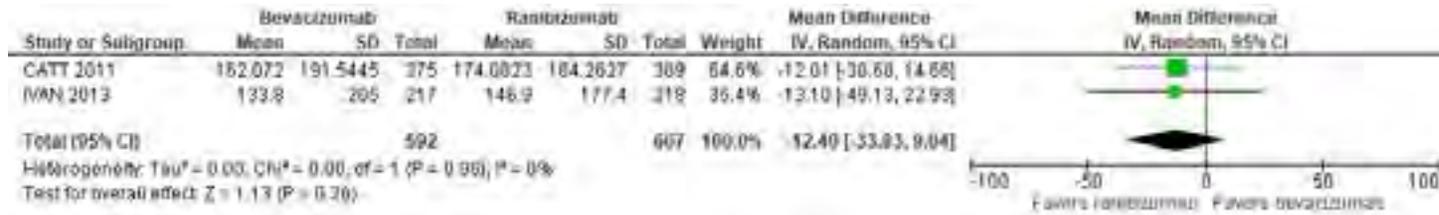
Proporzione di pazienti (randomizzati al baseline) che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up medio: 2 anni



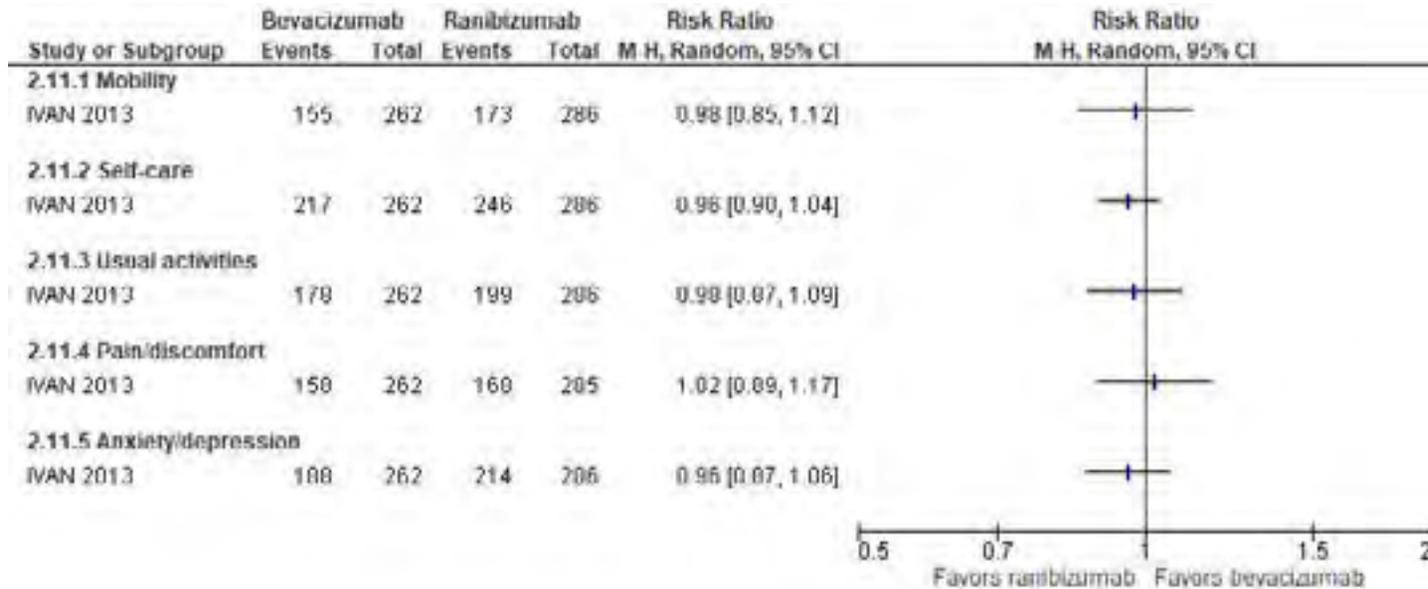
Riduzione media dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (μm). Follow-up medio: 1 anno



Riduzione media dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (µm). Follow-up medio: 2 anni



Qualità della vita (Nessun problema attraverso i vari domini). Follow-up medio: 1 anno



A. ESITI DI SICUREZZA

Table 6. Adverse events up to 1 year: bevacizumab versus ranibizumab

Serious ocular adverse event	Studies reporting adverse events ¹	Bevacizumab		Ranibizumab		RR [95% CI] Bevacizumab vs ranibizumab
		Number with event	Total participants	Number with event	Total participants	
Endophthalmitis	CATT 2011; GEPAL 2013; LUCAS 2015	5 (<1%)	2052	3 (<1%)	1059	1.68 [0.40 to 7.05]
Retinal detachment	CATT 2011; GEPAL 2013	3 (<1%)	832	0	838	7.05 [0.35 to 130.28]
Retinal pigment epithelial tear	CATT 2011; IVAN 2013; LUCAS 2015	4 (<1%)	1107	1 (<1%)	1134	1.37 [0.33 to 5.12]
Traumatic cataract	CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013	1 (<1%)	1128	2 (<1%)	1152	1.51 [0.05 to 5.62]
Severe uveitis	CATT 2011; IVAN 2013	4 (<1%)	882	1 (<1%)	913	4.14 [0.45 to 36.97]
Non-ocular adverse event	Studies reporting adverse events ²	Bevacizumab		Ranibizumab		RR [95% CI] Bevacizumab vs ranibizumab
		Number with event	Total participants	Number with event	Total participants	
At least 1 serious adverse event	BRAVO 2010; CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013	235 (8%)	2863	235 (8%)	1702	1.13 [0.99 to 1.24]
Death	BRAVO 2010; CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013	30 (2%)	2863	28 (2%)	1702	1.10 [0.60 to 1.83]
Myocardial infarction	CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013	8 (<1%)	1502	15 (1%)	1536	1.51 [0.22 to 1.15]
Stroke or cerebral infarction	CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013	7 (<1%)	1502	11 (<1%)	1536	1.65 [0.25 to 1.67]
Transient ischaemic attack	CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015	6 (<1%)	1348	4 (<1%)	1373	1.53 [0.43 to 5.40]
venous thrombotic event	CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015	8 (<1%)	1348	4 (<1%)	1373	2.04 [0.64 to 6.75]
Cardiac disorder	BRAVO 2010; CATT 2011; GEPAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013	48 (2%)	2863	55 (2%)	1702	1.84 [0.57 to 1.23]

Table 6. Adverse events up to 1 year: bevacizumab versus ranibizumab (continued)

Gastrointestinal disorders	BRAMD 2013; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2013; MARINA 2013	31 (2%)	1663	18 (1%)	1702	1.76 [0.99 to 3.14]
Infections	BRAMD 2013; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2013; MARINA 2013	50 (3%)	1663	36 (2%)	1702	1.42 [0.93 to 2.17]
Injury and procedural complications	BRAMD 2013; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2013; MARINA 2013	36 (2%)	1663	20 (2%)	1702	1.27 [0.78 to 2.06]
Neoplasia (benign, malignant, unspecified)	BRAMD 2013; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2013; MARINA 2013	32 (2%)	1663	33 (2%)	1702	0.99 [0.61 to 1.61]
Nervous system disorders	BRAMD 2013; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2013; MARINA 2013	29 (2%)	1663	26 (2%)	1702	1.14 [0.68 to 1.93]
Surgical or medical procedure	BRAMD 2013; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2013; MARINA 2013	40 (2%)	1663	29 (2%)	1702	1.41 [0.88 to 2.27]

CI: confidence interval.

RR: risk ratio.

Includes endophthalmitis and pseudo-endophthalmitis.

¹CATT 2011 (n = 586 in bevacizumab group; n = 599 in ranibizumab group); GEFAL 2013 (n = 246 in bevacizumab group; n = 239 in ranibizumab group); IVAN 2013 (n = 296 in bevacizumab group; n = 314 in ranibizumab group); LUCAS 2013 (n = 220 in bevacizumab group; n = 221 in ranibizumab group).

²BRAMD 2013 (n = 161 in bevacizumab group; n = 166 in ranibizumab group); CATT 2011 (n = 586 in bevacizumab group; n = 599 in ranibizumab group); GEFAL 2013 (n = 246 in bevacizumab group; n = 239 in ranibizumab group); IVAN 2013 (n = 296 in bevacizumab group; n = 314 in ranibizumab group); LUCAS 2013 (n = 220 in bevacizumab group; n = 221 in ranibizumab group); MARINA 2013 (n = 154 in bevacizumab group; n = 163 in ranibizumab group).

Table 7. Adverse events up to 2 years: bevacizumab versus ranibizumab

Ocular adverse event (CATT trial) ^a	Bevacizumab n = 586	Ranibizumab n = 599	RR [95% CI] Bevacizumab vs ranibizumab
Endophthalmitis	7 (1%)	4 (< 1%)	1.79 [0.53 to 6.06]
Ocular adverse event (IVAN trial) ^b	Bevacizumab n = 296	Ranibizumab n = 314	RR [95% CI] Bevacizumab vs ranibizumab
Traumatic cataract	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1.00 [0.07 to 10.00]
Severe events	1 (< 1%)	0	3.15 [0.13 to 77.80]
Retinal detachment	0	1 (< 1%)	0.35 [0.01 to 8.64]
Retinal pigment epithelial tear	1 (< 1%)	3 (< 1%)	0.33 [0.04 to 3.94]
Non-ocular adverse event ^c	Bevacizumab n = 882	Ranibizumab n = 913	RR [95% CI] Bevacizumab vs ranibizumab

Table 7. Adverse events up to 2 years: bevacizumab versus ranibizumab (Continued)

At least 1 serious adverse event	314 (36%)	271 (30%)	1.20 [1.05 to 1.37]
Death	51 (6%)	47 (5%)	1.32 [0.75 to 1.65]
Myocardial infarction	11 (1%)	13 (1%)	0.88 [0.39 to 1.94]
Stroke or cerebral infarction	13 (1%)	14 (2%)	0.83 [0.37 to 1.78]
Venous thrombotic event	14 (2%)	9 (< 1%)	2.42 [0.93 to 6.26]
Transient ischemic attack	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1.04 [0.06 to 16.52]
Cardiac disorders	81 (9%)	67 (7%)	1.25 [0.92 to 1.71]
Gastrointestinal disorders	37 (4%)	14 (2%)	2.74 [1.49 to 5.02]
Infections	65 (7%)	50 (5%)	1.37 [0.96 to 1.93]
Injury and procedural complications	45 (5%)	35 (4%)	1.33 [0.86 to 2.05]
Neoplasms (benign, malignant, unspecified)	35 (4%)	38 (4%)	0.98 [0.63 to 1.53]
Nervous system disorders	44 (5%)	43 (5%)	1.06 [0.70 to 1.60]
Surgical or medical procedure	14 (2%)	16 (2%)	0.91 [0.44 to 1.84]

CI: confidence interval

RR: risk ratio

*Adverse events for endophthalmitis not reported in IVAN 2011; data for CAT (2011) only.

†Adverse events for traumatic cataract, uveitis, retinal detachment, retinal pigment epithelial tear, transient ischemic attack, and surgical or medical procedure not reported in CAT 2011; data for IVAN 2011 study only.

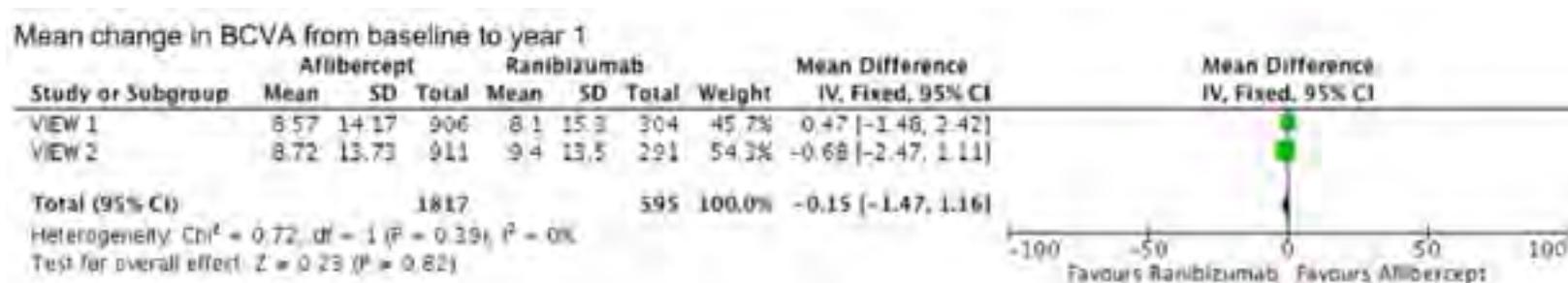
‡Adverse events experienced by 1185 participants in CAT 2011, and by 410 participants in IVAN 2011.

2. AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB (Nguyen et al. 2018)

META-ANALISI

A. ESITI DI EFFICACIA :

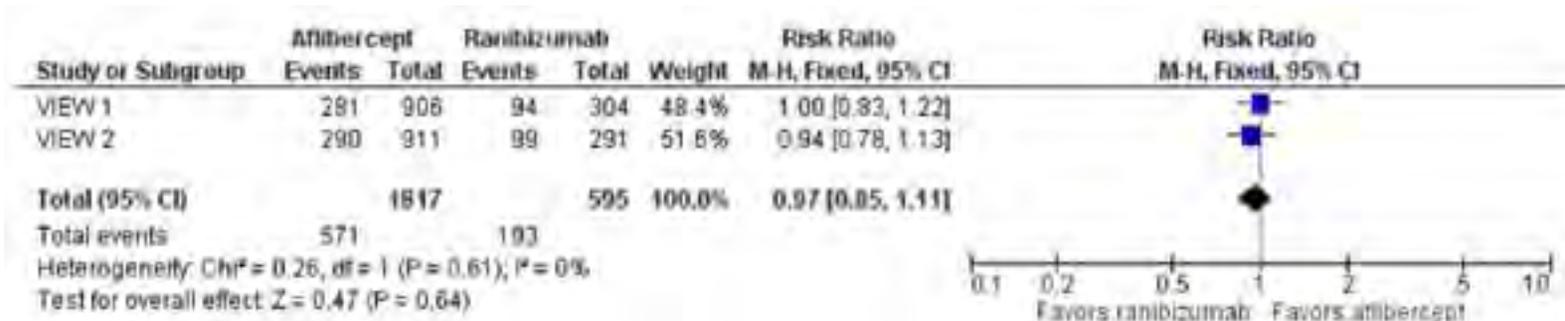
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow-up: 52 settimane



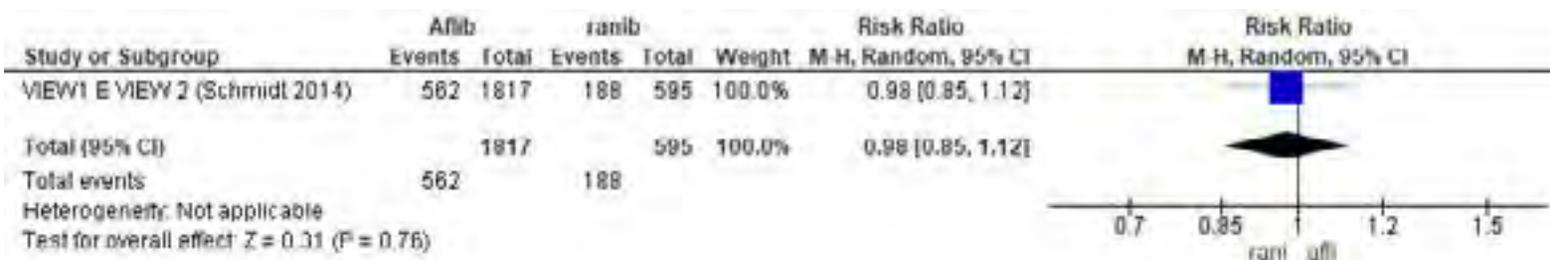
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow-up: 96 settimane

L'aumento medio del BCVA rispetto al basale è stato in gran parte simile tra i gruppi di trattamento durante le 96 settimane dello studio. A due anni la variazione media del BCVA rispetto al basale era di 7,2 lettere e 7,9 lettere rispettivamente nei gruppi aflibercept e ranibizumab con differenze non statisticamente significative e il guadagno medio in CVA è stato di 7.9 lettere, 7.6 lettere, 6.6 lettere e 7.6 lettere in the Rq4.

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up: 52 settimane

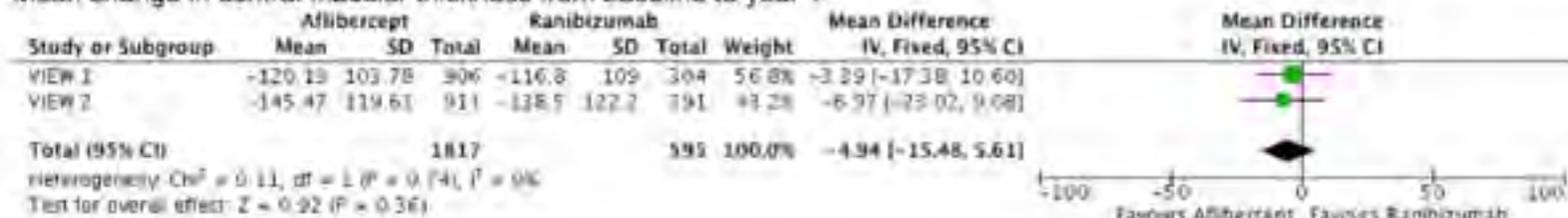


Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up: 96 settimane

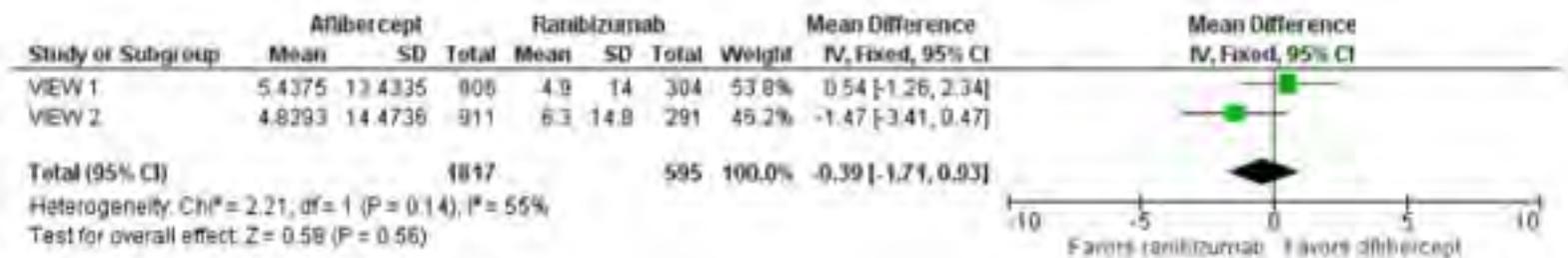


Cambiamento medio dello spessore maculare centrale (µm). Follow-up: 52 settimane

Mean change in central macular thickness from baseline to year 1.

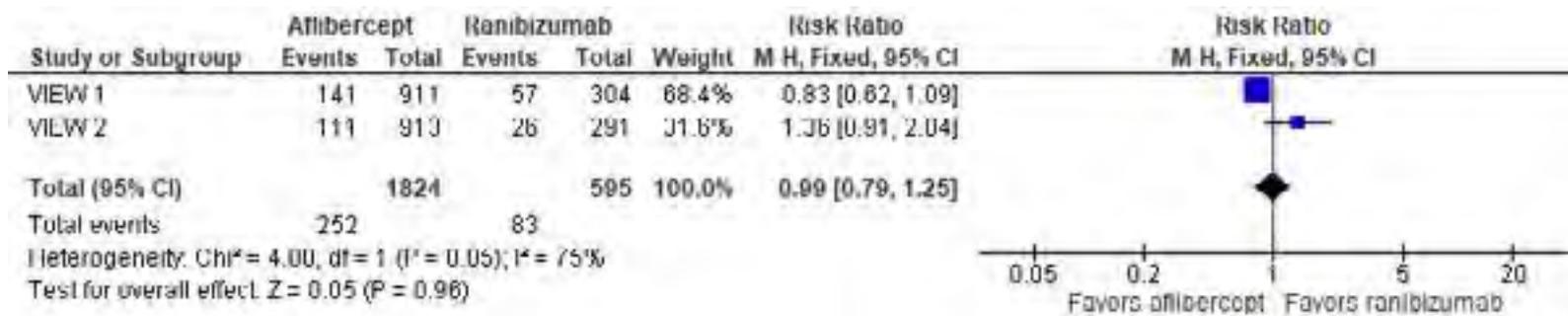


Cambiamento medio nella Qualità della vita correlata alla vista (NEI VFQ25 score). Follow-up: 52 settimane

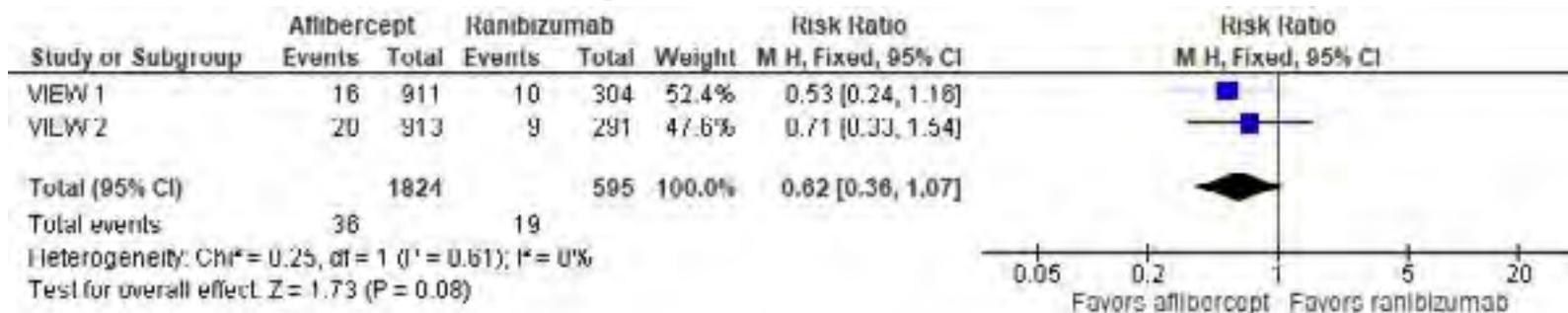


B. ESITI DI SICUREZZA

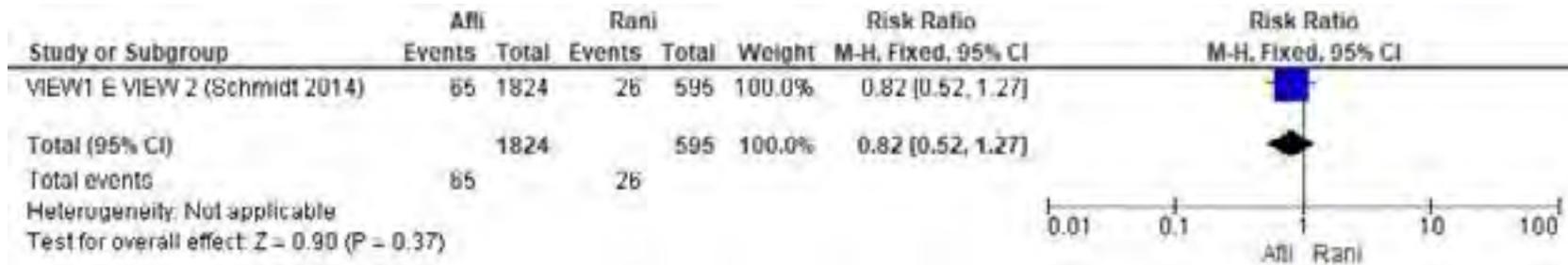
Eventi avversi sistemici gravi. Follow-up: 52 settimane



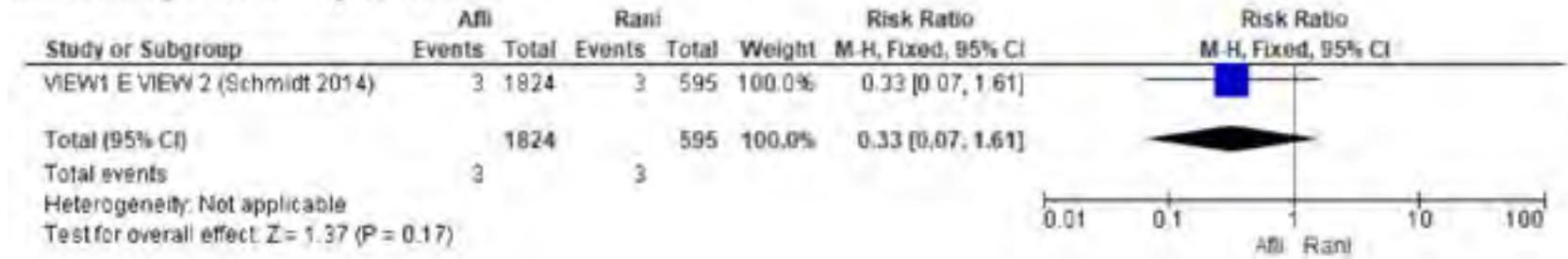
Eventi avversi oculari (≥1 evento avverso). Follow-up 52: settimane



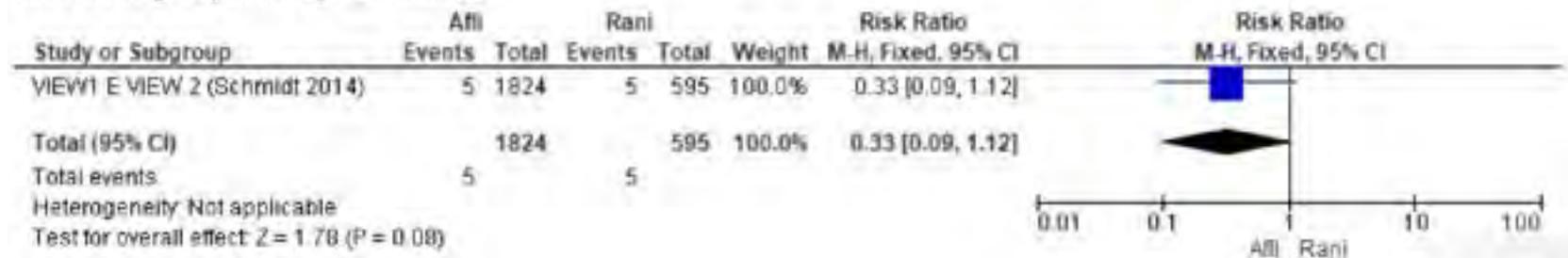
Eventi avversi oculari (≥ 1 evento avverso). Follow-up: 96 settimane



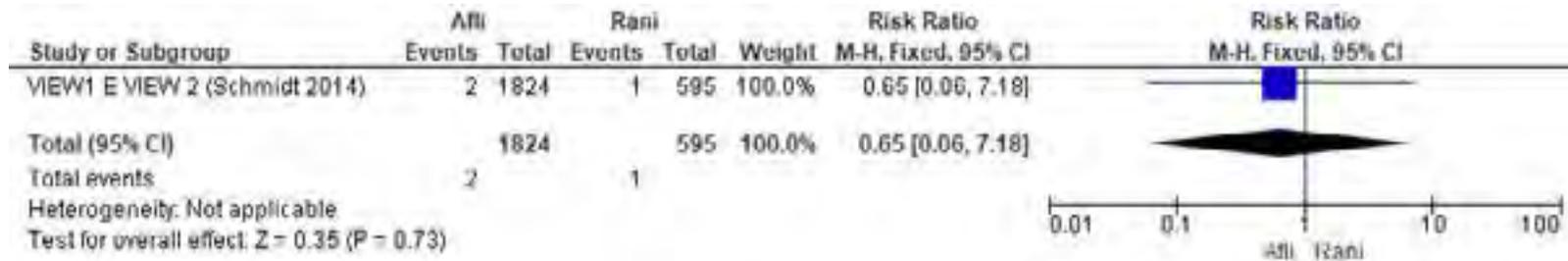
Endoftalmite grave; Follow-up: 52 settimane



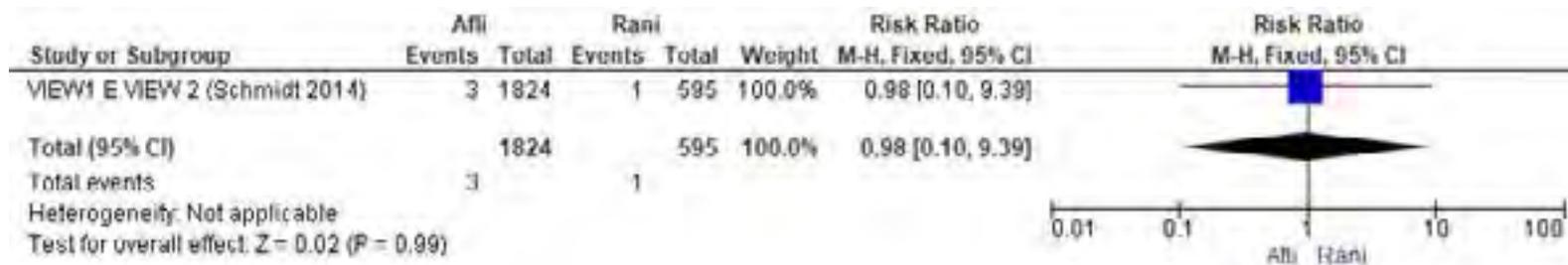
Endoftalmite grave; Follow-up: 96 settimane



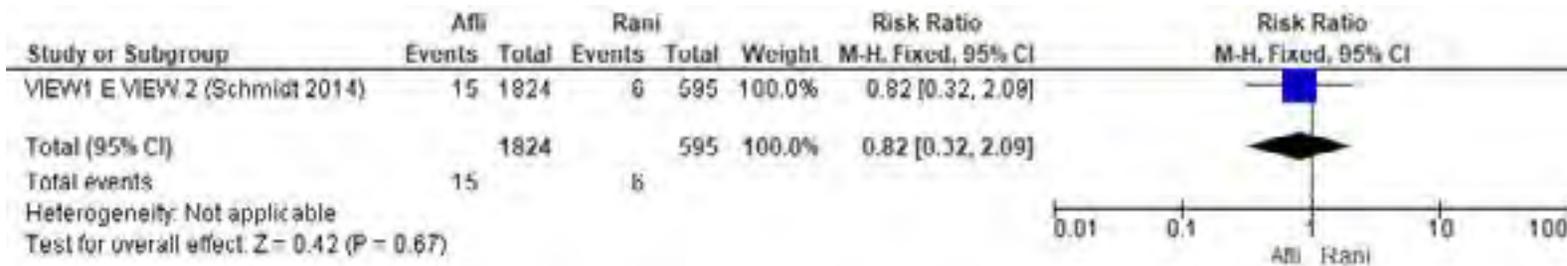
Aumento della pressione intraoculare; Follow-up: 52 settimane



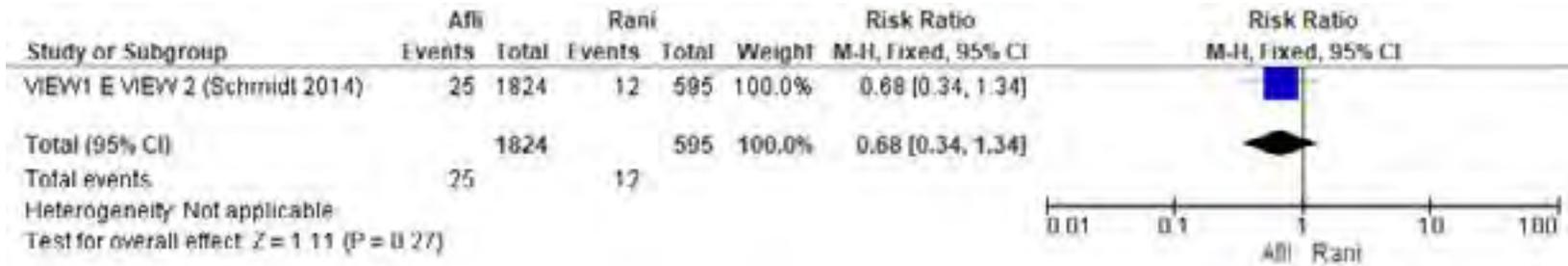
Aumento della pressione intraoculare; Follow-up: 96 settimane



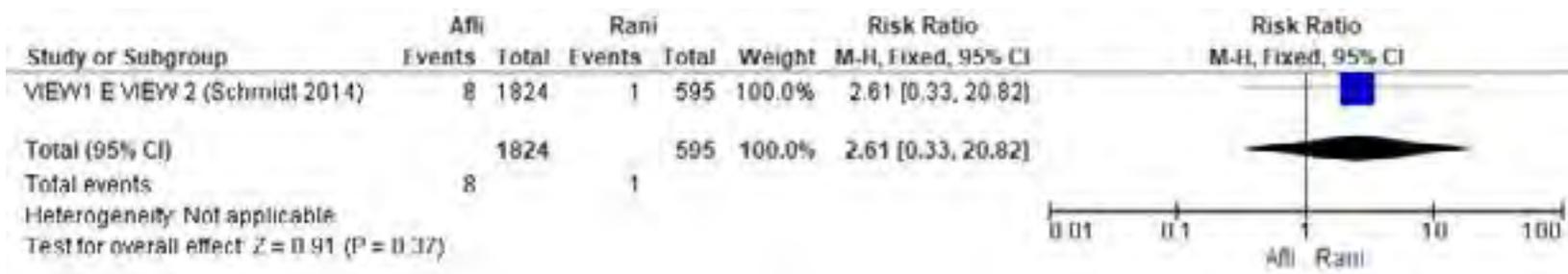
Infarto del miocardio non fatale; Follow-up: 52 settimane



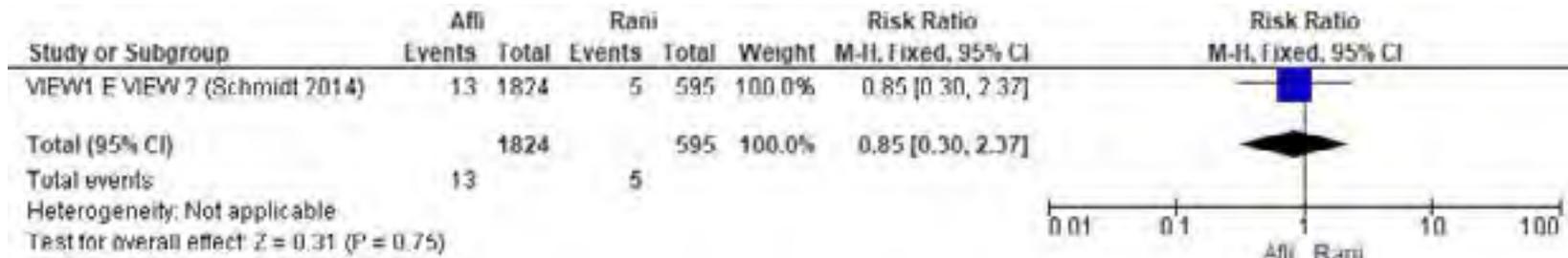
Infarto del miocardio non fatale; Follow-up: 96 settimane



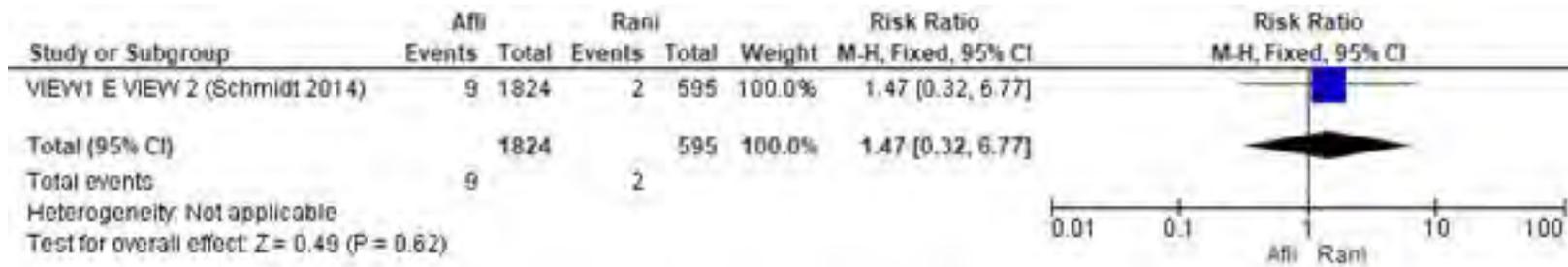
Stroke non fatale; Follow-up: 52 settimane



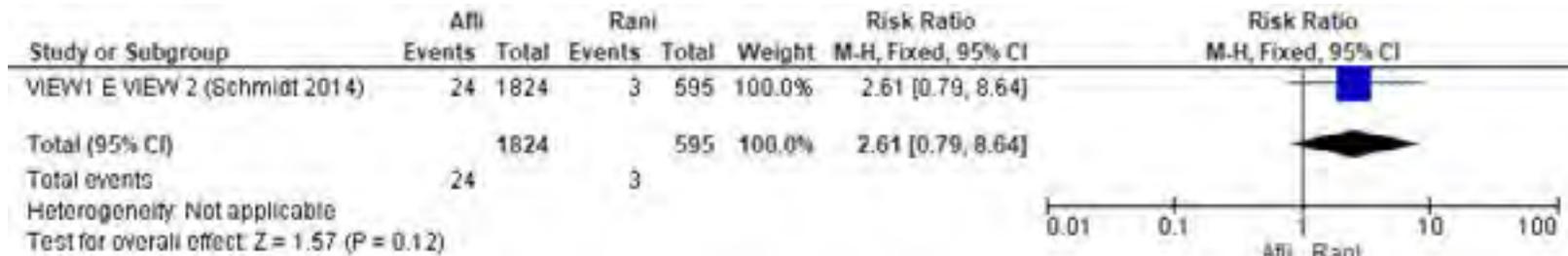
Stroke non fatale; Follow-up: 96 settimane



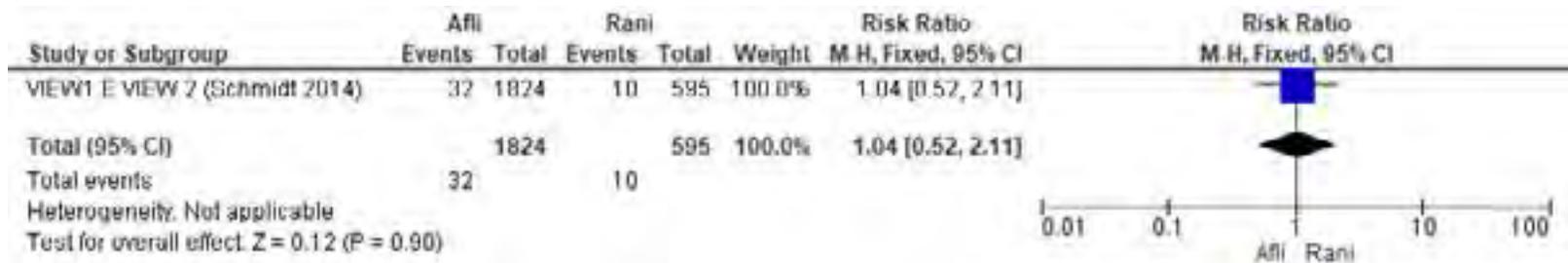
Morte per evento vascolare; Follow-up: 52 settimane



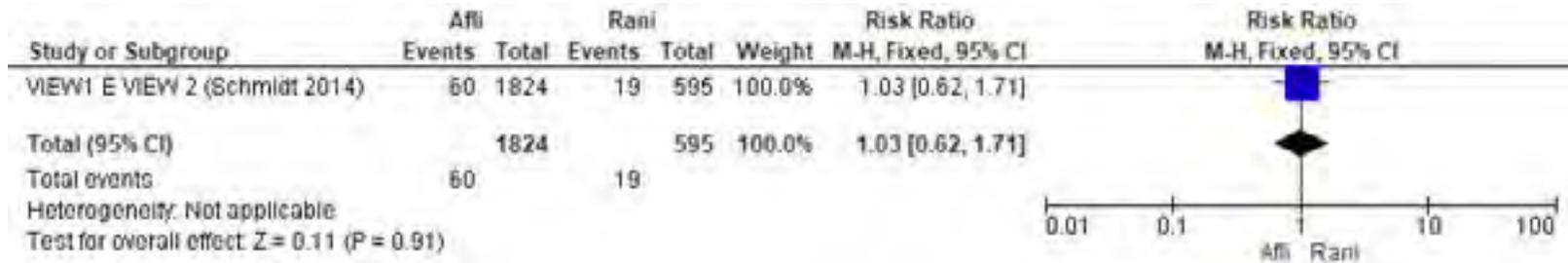
Morte per evento vascolare; Follow-up: 96 settimane



Qualsiasi APTC ATE (Anti-platelet Trialists' Collaboration Arteriothrombotic Event); Follow-up: 52 settimane

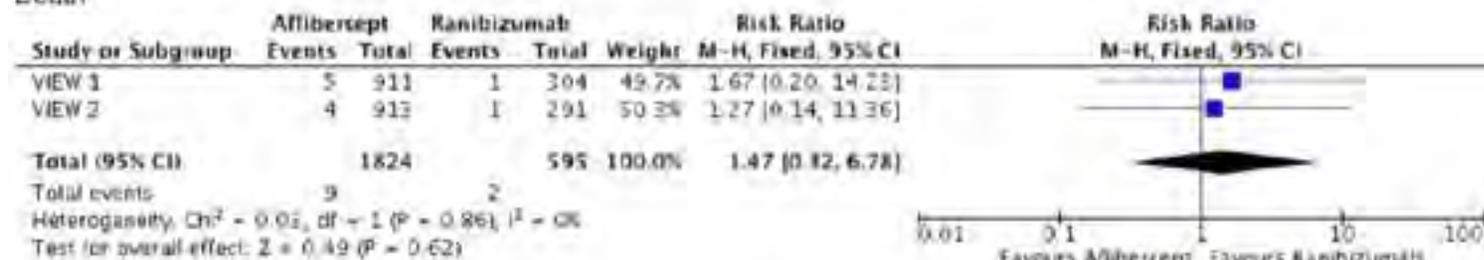


Qualsiasi APTC ATE (Anti-platelet Trialists' Collaboration Arteriothrombotic Event); Follow-up: 96 settimane

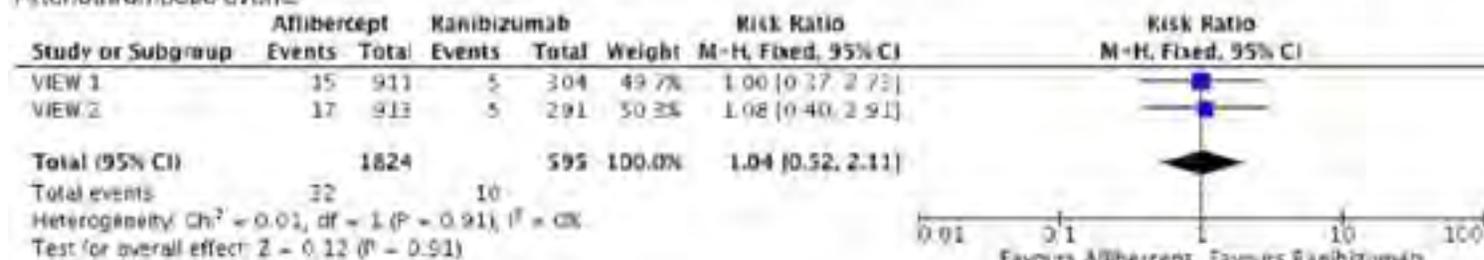


Morte, eventi arteriotrombotici e eventi venosi trombotici; Follow-up: 1 anno di

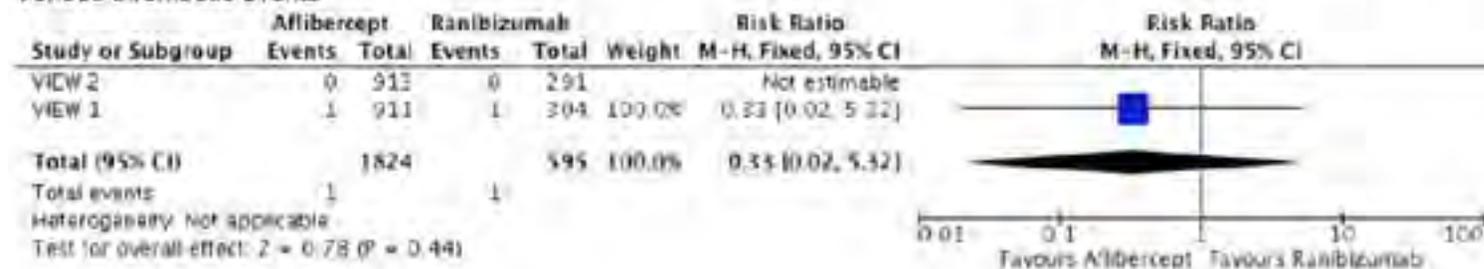
Death



Arteriothrombotic events



Venous thrombotic events



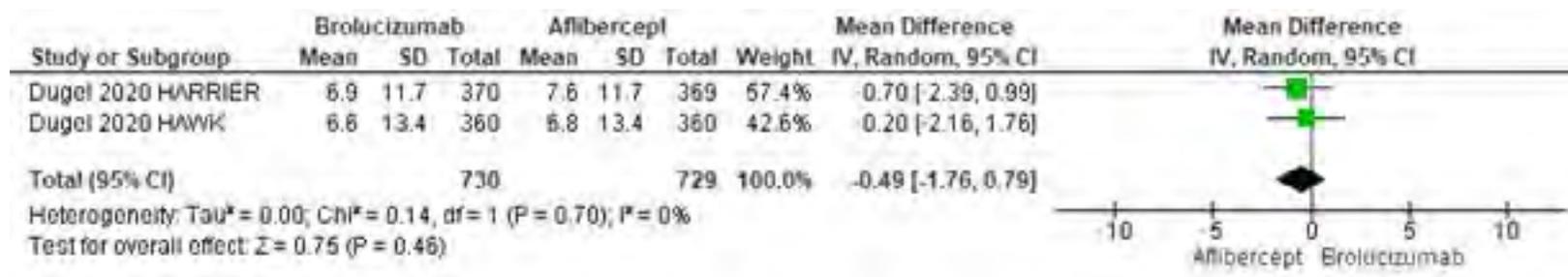
Fonte: Nguyen Et Al. 2018

3. BROLUCIZUMAB 6mg VS AFLIBERCEPT 2 mg (Dugel 2020 HARRIER, Dugel 2020 HAWK).

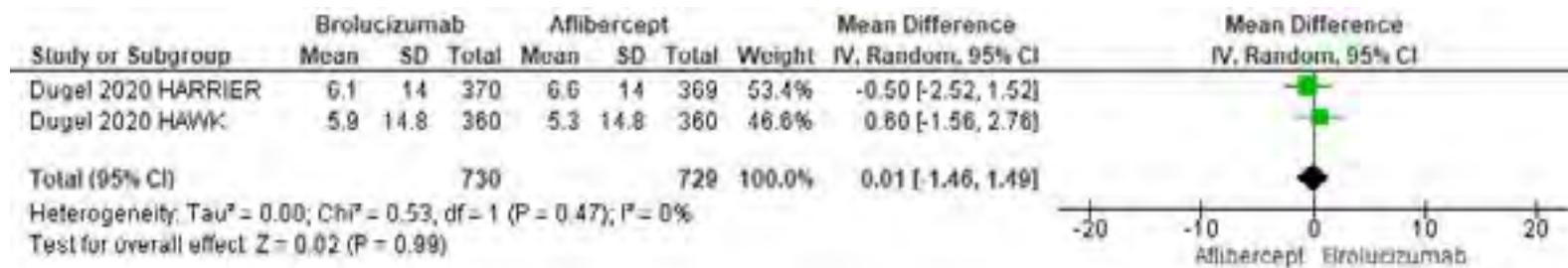
META-ANALISI

A. ESITI DI EFFICACIA

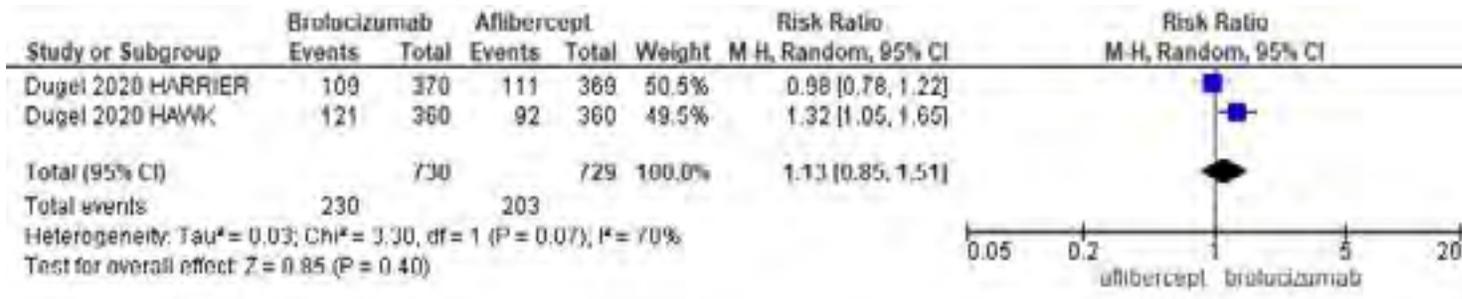
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere come variazione dal baseline (least squares [LS] mean). Follow-up: 48 settimane



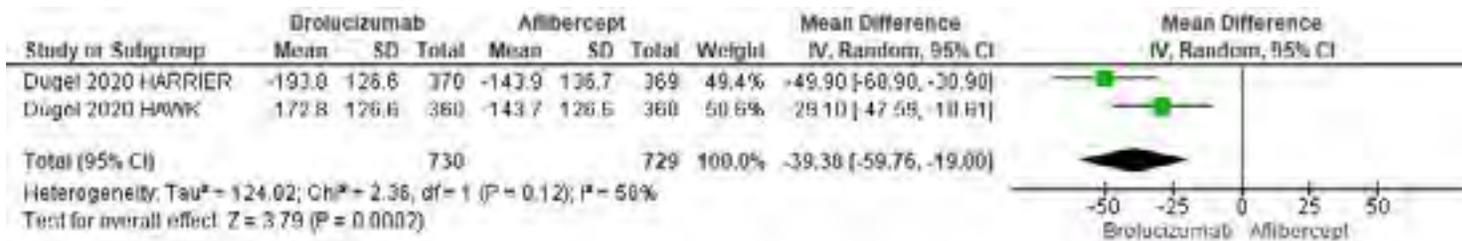
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere come variazione dal baseline (least squares [LS] mean). Follow-up: 96 settimane



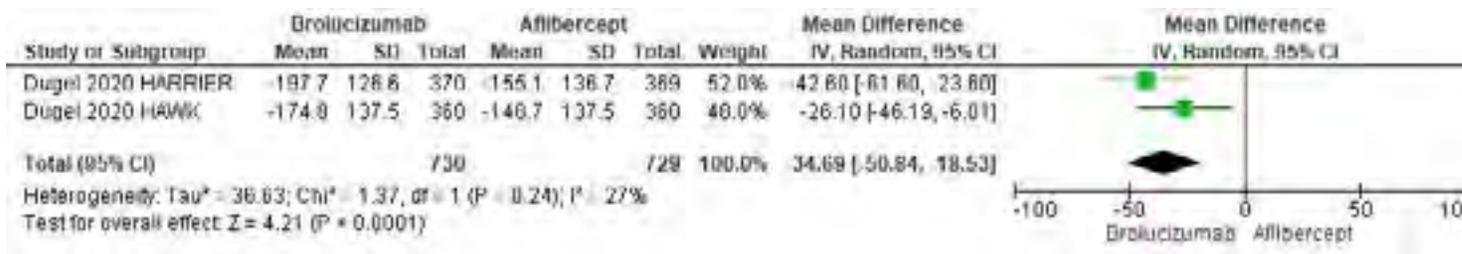
Pazienti con guadagno ≥ 15 lettere dal baseline. Follow-up: 48 settimane



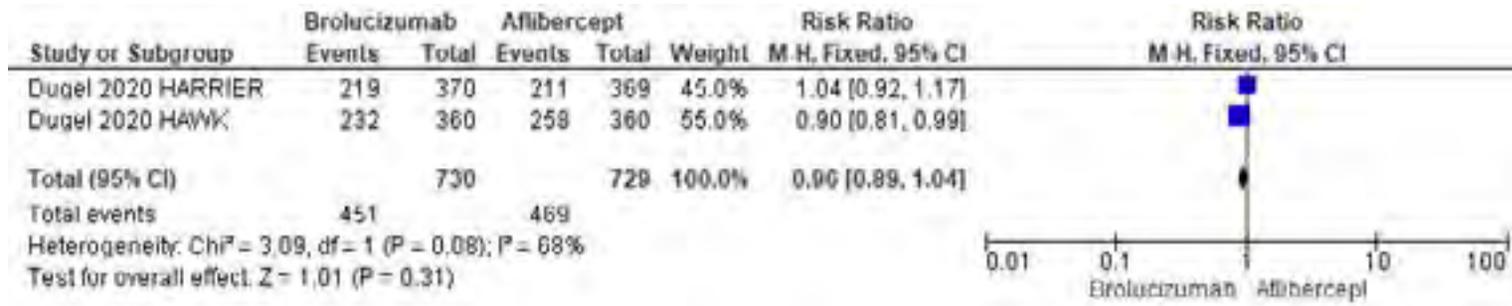
Riduzione Spessore Retinico Centrale misurato come variazione dal baseline (μm) (least squares [LS] mean). Follow-up: 48 settimane



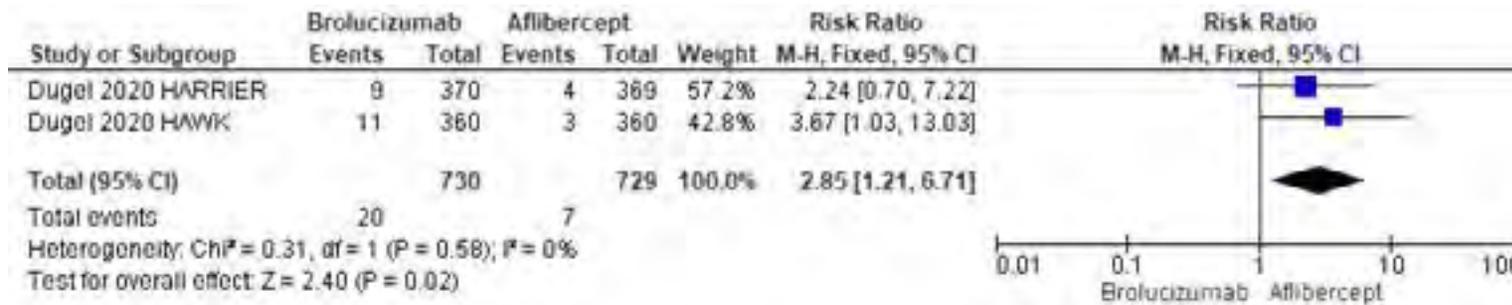
Riduzione Spessore Retinico Centrale misurato come variazione dal baseline (μm) (least squares [LS] mean). Follow-up: 96 settimane



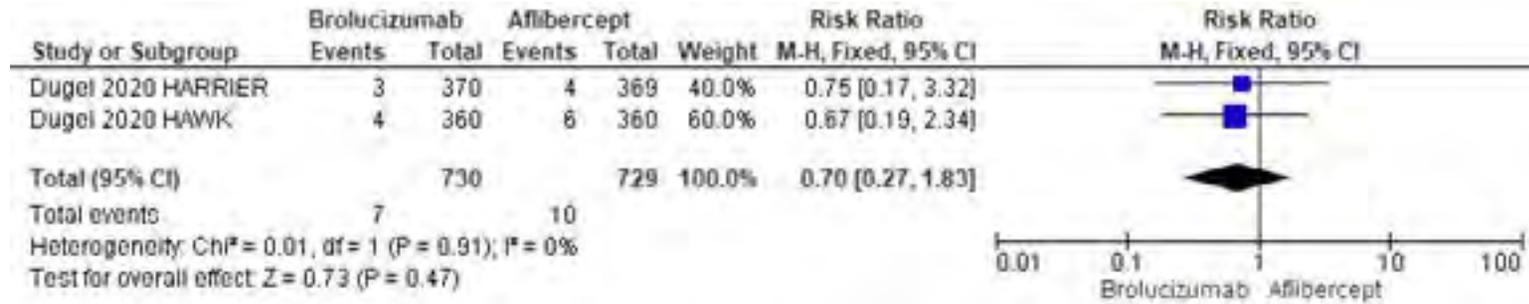
Eventi avversi non oculari (≥ 1 evento avverso). Follow-up: 48 settimane



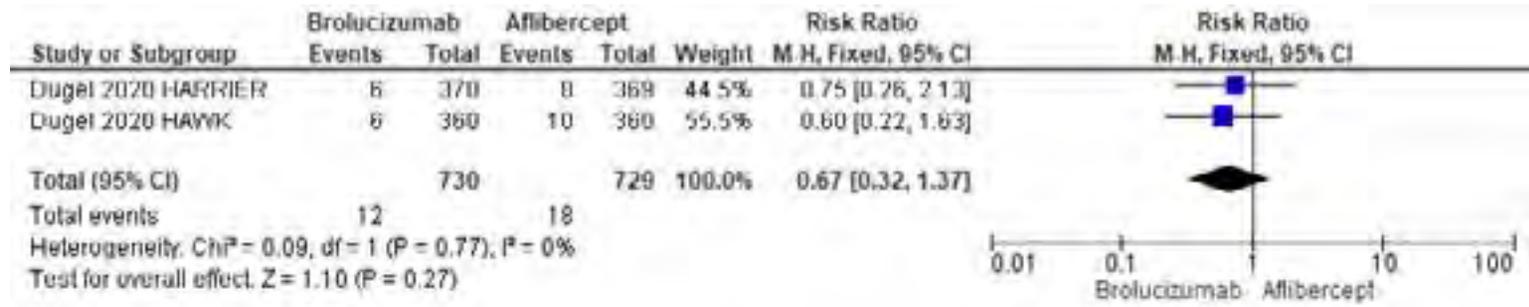
Eventi avversi oculari gravi (≥ 1 evento avverso). Follow-up: 48 settimane



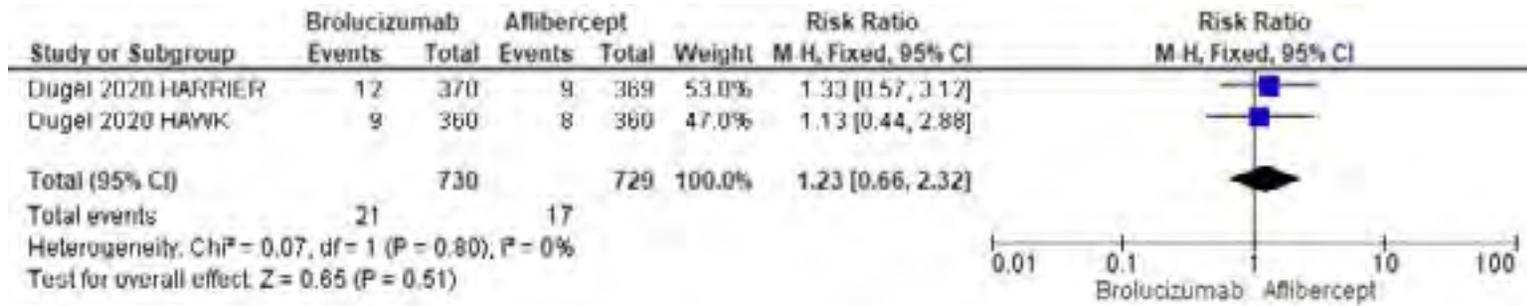
Morte; Follow-up: 48 settimane



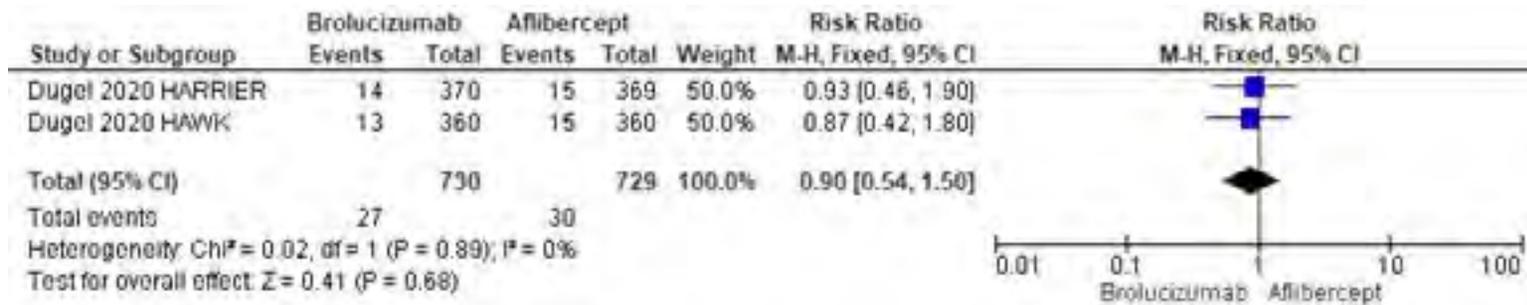
Evento tromboembolico arterioso non oculare; Follow-up: 48 settimane



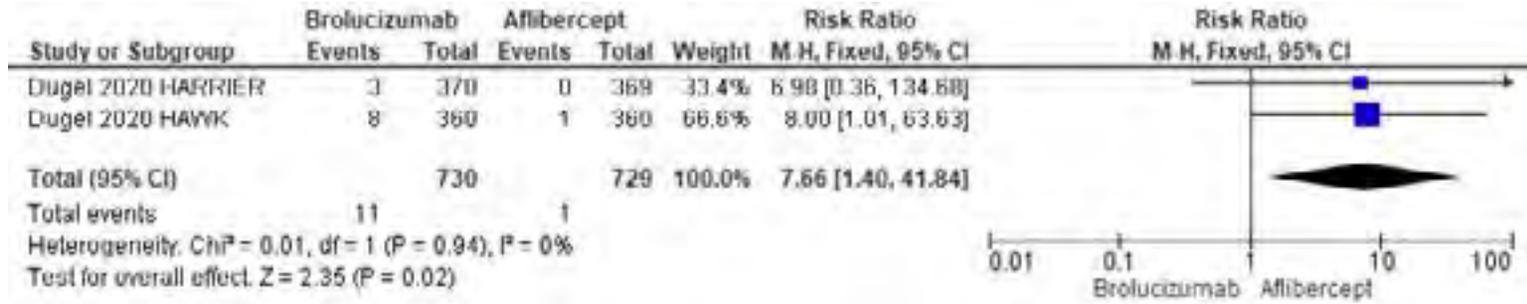
Pressione intraoculare aumentata; Follow-up: 48 settimane



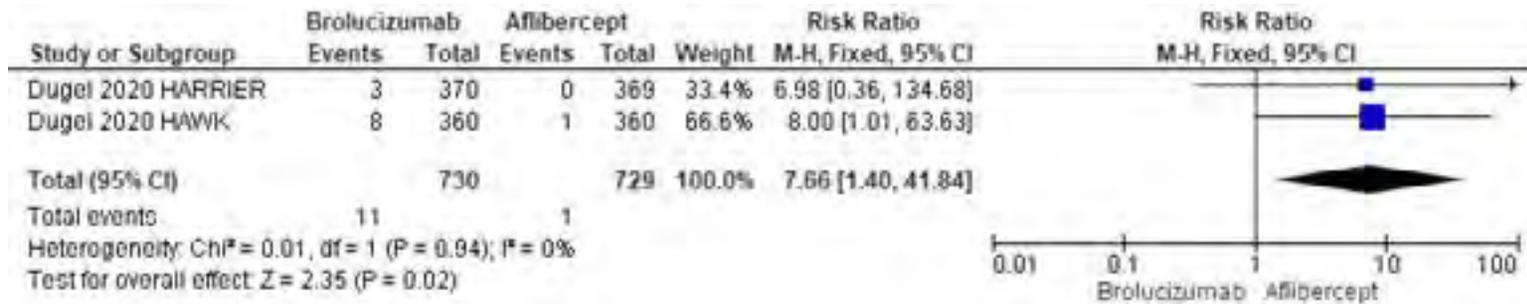
Pressione intraoculare aumentata; Follow-up: 96 settimane



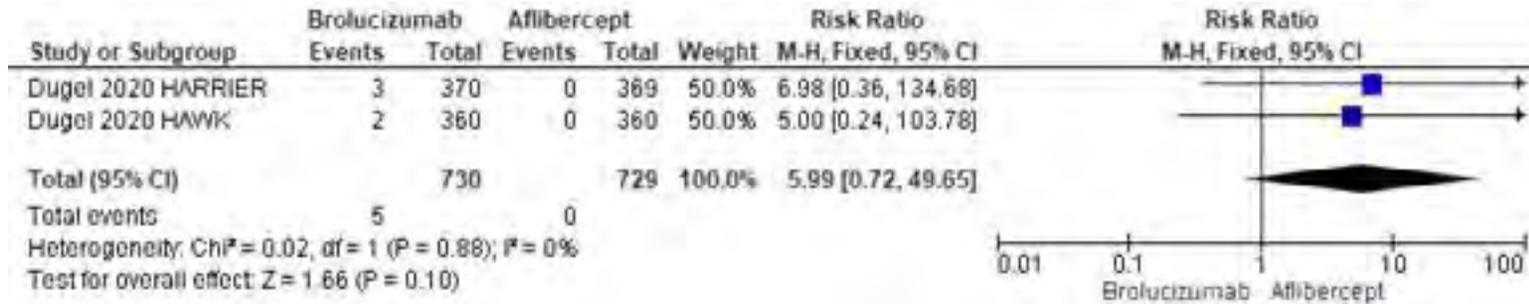
Uveiti; Follow-up: 48 settimane



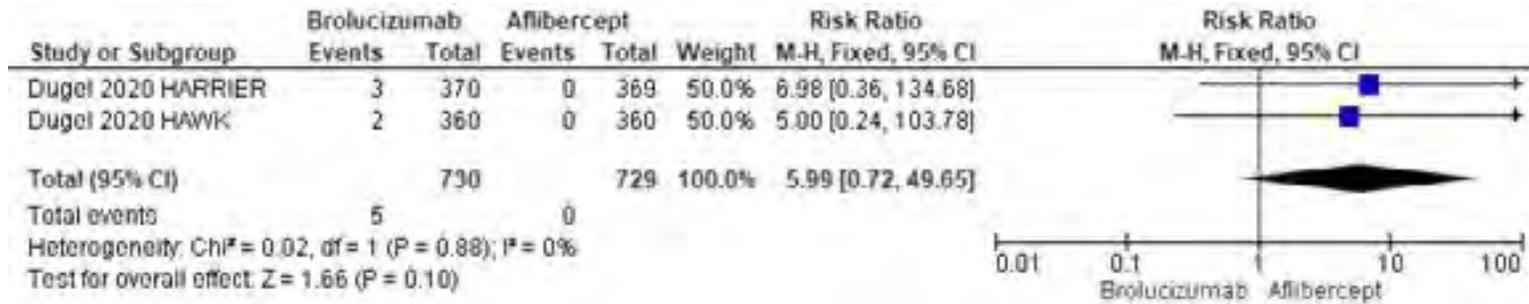
Uveiti; Follow-up: 96 settimane



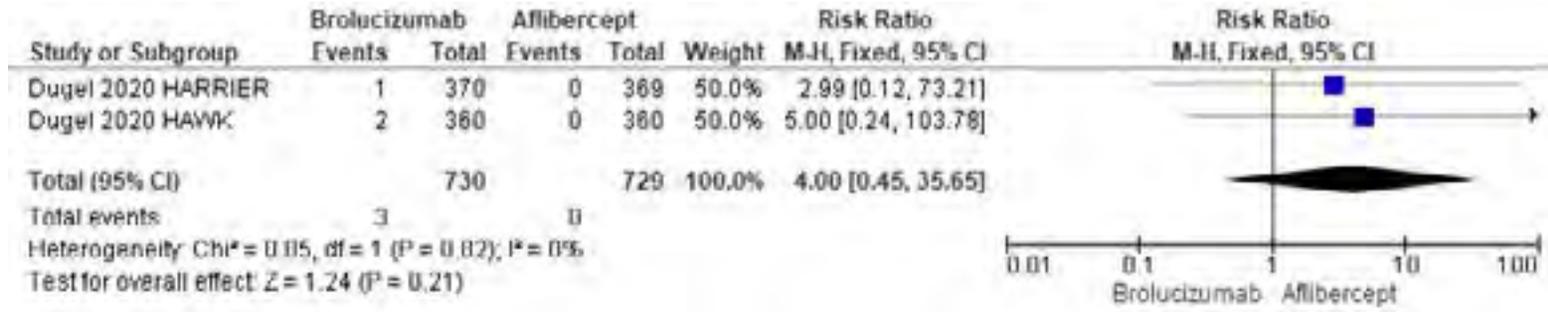
Uveiti (EA grave); Follow-up: alla 48 settimane



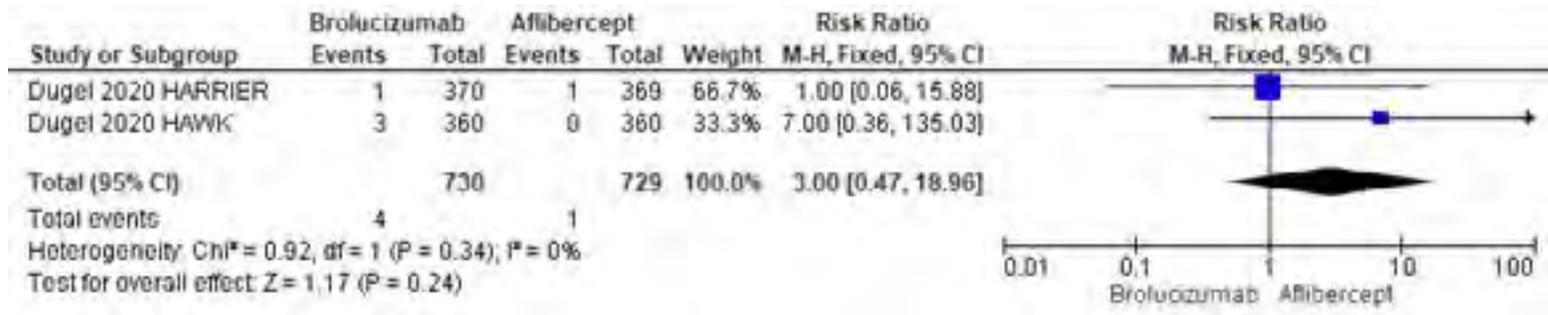
Uveiti (EA grave); Follow-up: 96 settimane



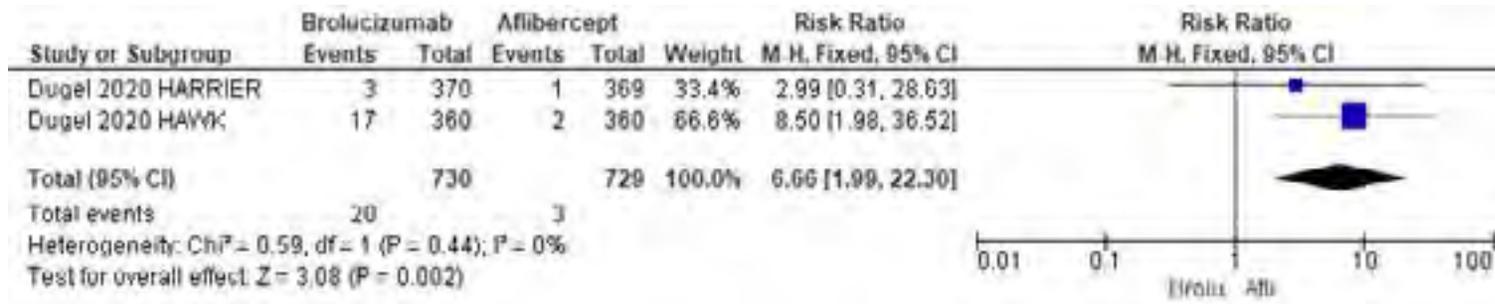
Endoftalmiti; (EA grave); Follow-up: 48 settimane



Endoftalmiti; (EA grave); Follow-up: 96 settimane



Infiammazione intraoculare combinata: irite e uveite (IOI); Follow-up: 96 settimane



APPENDICE 1N

TABELLE DI EVIDENZA GRADE

1. CONFRONTO: BEVACIZUMAB VS RANIBIZUMAB (Solomon 2019)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: variazione media dell' acuità visiva misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media dal baseline. Follow up: 1 anno

9 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1562	1628	-	MD 0.52 lower (1.49 lower to 0.45 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
--------------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	---	--------------	----------

Funzione visiva: variazione media dell' acuità visiva misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media dal baseline. Follow-up medio: 2 anni

2 ⁹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	629	666	-	MD 1.15 lower (2.82 lower to 0.51 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up medio: 1 anno

8 ^{2,3,4,5,6,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	371/1542 (24.1%)	403/1602 (25.2%)	RR 0.95 (0.81 to 1.12)	13 fewer per 1.000 (from 48 fewer to 30 more)	High	CRITICAL
------------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	------	----------

Proporzione di pazienti (randomizzati al baseline) che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up medio: 2 anni

2 ^{7,9}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	185/751 (24.6%)	225/796 (28.3%)	RR 0.84 (0.64 to 1.11)	45 fewer per 1.000 (from 102 fewer to 31 more)	Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	----------	----------

Riduzione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (μm); Follow-up medio: 1 anno

6 ^{3,4,5,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1317	1376	-	MD 11.61 lower (21.55 lower to 1.66 lower)	High	CRITICAL
--------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	--	------	----------

Riduzione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (μm); Follow-up medio: 2 anni

2 ^{7,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	592	607	-	MD 12.4 lower (33.83 lower to 9.04 higher)	High	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------	----------

Qualità della vita (Nessun problema attraverso i vari domini). Follow-up medio: 1 anno

1 ⁷	randomised trials	not serious	not serious ^b	serious ^c	not serious	none	Range RR da 0.96 (0.90 a 1.04) a 1.02 (0.89 a 1.17) 548 persone (1RCT) Comparative risks* (95% CI) -Assumed risk Ranibizumab Range da 591 per 1000 a 861 per 1000 attraverso 5 domini della qualità della vita -Corresponding risk (95% CI) Bevacizumab Range da 608 per 1000 a 828 per 1000 attraverso 5 domini della qualità della vita			Moderate	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	--------------------------	----------------------	-------------	------	--	--	--	----------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Eventi avversi oculari gravi; Follow-up medio: 1 anno

3 ^{3,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	Range RR (95% CI) da 0.51 (0.05 a 5.62) a 7.05 (0.36 a 136.28) Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Ranibizumab : < 5 per 1000 Corresponding risk Bevacizumab : < 5 per 1000 No. of participants (studies): Range 1670 a 2280 (2 a 3 studi)		 Moderate	CRITICAL
--------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	--	---	----------

Endoftalmiti (include le pseudo-endoftalmiti); Follow-up medio: 1 anno

3 ^{3,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	5/1052 (0.5%)	3/1059 (0.3%)	RR 1.68 (0.40 to 7.00)	2 more per 1.000 (from 2 fewer to 17 more)	 Moderate	CRITICAL
--------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	---	----------

Uveiti gravi; Follow-up medio: 1 anno

2 ^{7,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	4/882 (0.5%)	1/913 (0.1%)	RR 4.14 (0.46 to 36.97)	3 more per 1.000 (from 1 fewer to 39 more)	 Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	--	---	----------

Eventi avversi non oculari gravi (almeno 1 evento); Follow-up medio: 1 anno

6 ^{2,3,4,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^f	none	298/1663 (17.9%)	265/1702 (15.6%)	RR 1.15 (0.99 to 1.34)	23 more per 1.000 (from 2 fewer to 53 more)	 Moderate	CRITICAL
--------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	---	----------

Morte; Follow-up medio: 1 anno

6 ^{2,3,4,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	30/1663 (1.8%)	28/1702 (1.6%)	RR 1.10 (0.66 to 1.83)	2 more per 1.000 (from 6 fewer to 14 more)	 Moderate	IMPORTANT
--------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	---	-----------

Infarto del miocardio; Follow-up medio: 1 anno

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
5 ^{2,3,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	8/1502 (0.5%)	16/1536 (1.0%)	RR 0.51 (0.22 to 1.19)	5 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

Stroke o ischemia cerebrale; Follow-up medio: 1 anno

5 ^{2,3,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	7/1502 (0.5%)	11/1536 (0.7%)	RR 0.65 (0.25 to 1.67)	3 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Eventi venosi trombotici; Follow-up medio: 1 anno

4 ^{3,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	8/1348 (0.6%)	4/1373 (0.3%)	RR 2.04 (0.61 to 6.75)	3 more per 1.000 (from 1 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Eventi avversi da procedura; Follow up medio: 1 anno

6 ^{2,3,4,7,8,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	40/1663 (2.4%)	29/1702 (1.7%)	RR 1.41 (0.88 to 2.27)	7 more per 1.000 (from 2 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
--------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Endoftalmiti (includere le pseudo-endoftalmiti); Follow-up medio: 2 anni

1 ⁹	randomised trials	not serious	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	7/586 (1.2%)	4/599 (0.7%)	RR 1.79 (0.53 to 6.08)	5 more per 1.000 (from 3 fewer to 34 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Uveiti (eventi avversi gravi); Follow-up medio: 2 anni

1 ⁷	randomised trials	not serious	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	1/296 (0.3%)	0/314 (0.0%)	RR 3.18 (0.13 to 77.80)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
----------------	-------------------	-------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	---	------------------	-----------

Morte. Follow-up medio: 2 anni

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{2,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	51/882 (5.8%)	47/913 (5.1%)	RR 1.12 (0.76 to 1.65)	6 more per 1.000 (from 12 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT

Infarto del miocardio; Follow-up medio: 2 anni

2 ^{2,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	11/882 (1.2%)	13/913 (1.4%)	RR 0.88 (0.39 to 1.94)	2 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Stroke e infarto cerebrale; Follow-up medio: 2 anni

2 ^{2,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	11/882 (1.2%)	14/913 (1.5%)	RR 0.81 (0.37 to 1.78)	3 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Eventi trombotici venosi; Follow-up: 2 anni

2 ^{2,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	14/882 (1.6%)	6/913 (0.7%)	RR 2.42 (0.93 to 6.26)	9 more per 1.000 (from 0 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	--

Eventi avversi gravi non oculari; Follow-up: 2 anni

2 ^{2,9}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	314/882 (35.6%)	271/913 (29.7%)	RR 1.20 (1.05 to 1.37)	59 more per 1.000 (from 15 more to 110 more)	⊕⊕⊕⊕ High	
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

a. Abbassato di un livello per Inconsistency poiché I²=50%

b. NA poiché l'esito è stato valutato da 1 solo studio

c. Abbassato di un livello poiché non tutti i trial eleggibili hanno riportato l'esito e i domini relativi alla qualità della vita includono mobilità, cura di sé, attività di routine, dolore/discomfort, ansia/depressione (Solomon 2019)

d. Abbassato di un livello per imprecisione per numero di eventi basso (< 1%) per alcuni tipi di eventi avversi anche diversi tra loro. Alcuni studi hanno riportato assenza di differenze significative tra i bracci di trattamento. (Solomon 2019)

e. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di eventi riportati e per intervalli di confidenza che attraversano la linea del non effetto (RR=1).

f. Abbassato di un livello per imprecisione perchè non tutti trial riportavano questo esito e il perchè il numero di alcuni eventi avversi era piccolo nei 2 bracci di trattamento (< 1%) (Solomon 2019)

References

1. Scholler 2014; 2 MANTA 2013; 3. LUCAS 2015; 4. BRAMD 2016; 5. Biswas 2011 ; 6. Subramanian 2010; 7. IVAN 2013; 8. GEFAL2013; 9. CATT 2011.

TABELLE DI EVIDENZA GRADE

B. CONFRONTO: AFLBERCEPT VS RANIBIZUMAB (Nguyen 2018)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow-up: 52 settimane

1 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1817	595	-	MD 0.15 lower (1.47 lower to 1.16 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	---	------------------	----------

Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow-up: 96 settimane

1 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	L'aumento medio del BCVA rispetto al basale era simile tra i gruppi di trattamento durante le 96 settimane di studio. A due anni la variazione media del BCVA rispetto al basale era di 7,2 lettere e 7,9 lettere rispettivamente nei gruppi aflibercept e ranibizumab con differenze non statisticamente significative e il guadagno medio in BCVA è stato di 7.9 lettere, 7.6 lettere, 6.6 lettere e 7.6 lettere in the Rq4.			⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	--	------------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up: 52 settimane

1 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	571/1817 (31.4%)	193/595 (32.4%)	RR 0.97 (0.85 to 1.11)	10 fewer per 1.000 (from 49 fewer to 36 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	-----------------	------------------------	---	------------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta, misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS. Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	562/1817 (30.9%)	188/595 (31.6%)	RR 0.98 (0.85 to 1.12)	6 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	-----------------	------------------------	--	------------------	----------

Cambiamento medio dello spessore maculare centrale (µm). Follow-up: 52 settimane

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1817	595	-	MD 4.94 lower (15.48 lower to 5.61 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

Eventi avversi sistemici gravi. Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	252/1824 (13.8%)	83/595 (13.9%)	RR 0.99 (0.79 to 1.25)	1 fewer per 1.000 (from 29 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ Low	
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	------------------	----------------	----------------------------------	--	-------------	--

Eventi avversi oculari (≥1 evento). Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	36/1824 (2.0%)	19/595 (3.2%)	RR 0.62 (0.36 to 1.07)	12 fewer per 1.000 (from 20 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Eventi avversi oculari (≥1 evento). Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	65/1824 (3.6%)	26/595 (4.4%)	RR 0.82 (0.52 to 1.27)	8 fewer per 1.000 (from 21 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Endoftalmite grave; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	3/1824 (0.2%)	3/595 (0.5%)	RR 0.33 (0.07 to 1.61)	3 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Endoftalmite grave; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	5/1824 (0.3%)	5/595 (0.8%)	RR 0.33 (0.09 to 1.12)	6 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Aumento della pressione intraoculare; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	2/1824 (0.1%)	1/595 (0.2%)	RR 0.65 (0.06 to 7.18)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 10 more)	 Low	IMPORTANT
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	---	--	-----------

Aumento della pressione intraoculare; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	3/1824 (0.2%)	1/595 (0.2%)	RR 0.98 (0.10 to 9.39)	0 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 14 more)	 Low	IMPORTANT
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	---	--	-----------

Infarto del miocardio non fatale; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	15/1824 (0.8%)	6/595 (1.0%)	RR 0.82 (0.32 to 2.09)	2 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 11 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	--------------	----------------------------------	---	--	----------

Infarto del miocardio non fatale; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	25/1824 (1.4%)	12/595 (2.0%)	RR 0.68 (0.34 to 1.34)	6 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 7 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	--	----------

Stroke non fatale; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	8/1824 (0.4%)	1/595 (0.2%)	RR 2.61 (0.33 to 20.82)	3 more per 1.000 (from 1 fewer to 33 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	-----------------------------------	--	--	----------

Stroke non fatale; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	13/1824 (0.7%)	5/595 (0.8%)	RR 0.85 (0.30 to 2.37)	1 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 12 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	--------------	----------------------------------	---	--	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Morte per evento vascolare; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	9/1824 (0.5%)	2/595 (0.3%)	RR 1.47 (0.32 to 6.77)	2 more per 1.000 (from 2 fewer to 19 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	--	----------

Morte per evento vascolare; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	24/1824 (1.3%)	3/595 (0.5%)	RR 2.61 (0.79 to 8.64)	8 more per 1.000 (from 1 fewer to 39 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	--------------	----------------------------------	--	--	----------

Qualsiasi APTC ATE (Anti-platelet Trialists' Collaboration Arteriothrombotic Event); Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	32/1824 (1.8%)	10/595 (1.7%)	RR 1.04 (0.52 to 2.11)	1 more per 1.000 (from 8 fewer to 19 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--	--	----------

Qualsiasi APTC ATE (Anti-platelet Trialists' Collaboration Arteriothrombotic Event); Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	60/1824 (3.3%)	19/595 (3.2%)	RR 1.03 (0.62 to 1.71)	1 more per 1.000 (from 12 fewer to 23 more)	 Low	IMPORTANT
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	--	-----------

Morte; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	9/1824 (0.5%)	2/595 (0.3%)	RR 1.47 (0.32 to 6.78)	2 more per 1.000 (from 2 fewer to 19 more)	 Low	IMPORTANT
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	--	-----------

Eventi trombotici venosi; Follow-up: 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	1/1824 (0.1%)	1/595 (0.2%)	RR 0.33 (0.02 to 5.32)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 7 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	--	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Cambiamento medio nella Qualità della vita correlata alla vista (NEI VFQ25 score); Follow-up: da baseline a 52 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	serious ^d	not serious	not serious	none	1817	595	-	MD 0.39 lower (1.71 lower to 0.93 higher)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	---	--	----------

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

- Abbassato di 1 livello per rischio di bias non chiaro per random sequence generation
- Abbassato di 1 livello per I²=75%
- Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di eventi (< n. 100) e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto (RR=1)
- Abbassato di 1 livello per I²=55%

References

- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al.. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. . Ophthalmology; 2014.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al.. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. . Ophthalmology 2012; 2012.

TABELLE DI EVIDENZA GRADE

A. CONFRONTO: BROLUCIZUMAB VS AFLBERCEPT (Dugel 2020 & Dugel 2022 : HAWK and HARRIER)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere come variazione dal baseline (least squares [LS] mean). Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	MD 0.49 lower (1.76 lower to 0.79 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Funzione visiva: BCVA "best-corrected visual acuity" misurata in lettere come variazione dal baseline (least squares [LS] mean). Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	MD 0.01 higher (1.46 lower to 1.49 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

Proporzione di pazienti con guadagno ≥ 15 lettere dal baseline. Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	230/730 (31.5%)	203/729 (27.8%)	RR 1.13 (0.85 to 1.51)	36 more per 1.000 (from 42 fewer to 142 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Cambiamento dello Spessore Retinico Centrale misurato come variazione dal baseline (µm) (least squares [LS] mean). Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	MD 39.38 lower (59.76 lower to 19 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

Cambiamento dello Spessore Retinico Centrale misurato come variazione dal baseline(µm) (least squares [LS] mean). Follow-up: 96 settimane

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	MD 34.69 lower (50.84 lower to 18.53 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
Eventi avversi oculari (≥1 evento); Follow-up: 48 settimane												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	301/730 (41.2%)	289/729 (39.6%)	RR 1.04 (0.92 to 1.18)	16 more per 1.000 (from 32 fewer to 71 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
Eventi avversi oculari (≥1 evento); Follow-up: 96 settimane												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	394/730 (54.0%)	377/729 (51.7%)	RR 1.04 (0.95 to 1.15)	21 more per 1.000 (from 26 fewer to 78 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
Eventi avversi non oculari (≥1 evento); Follow-up: 48 settimane												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	451/730 (61.8%)	469/729 (64.3%)	RR 0.96 (0.89 to 1.04)	26 fewer per 1.000 (from 71 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento); Follow-up: 48 settimane												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	20/730 (2.7%)	7/729 (1.0%)	RR 2.85 (1.21 to 6.71)	18 more per 1.000 (from 2 more to 55 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Eventi avversi oculari gravi (≥1 evento); Follow-up: 96 settimane												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	25/730 (3.4%)	11/729 (1.5%)	RR 2.27 (1.13 to 4.58)	19 more per 1.000 (from 2 more to 54 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Eventi avversi non oculari gravi (≥1 evento); Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	82/730 (11.2%)	111/729 (15.2%)	RR 0.74 (0.57 to 0.96)	40 fewer per 1.000 (from 65 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	---	--------------	----------

Morte; Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	7/730 (1.0%)	10/729 (1.4%)	RR 0.70 (0.27 to 1.83)	4 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

Eventi tromboembolici arteriosi non oculari (≥1 evento); Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	12/730 (1.6%)	18/729 (2.5%)	RR 0.67 (0.32 to 1.37)	8 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	------------------	----------

N. Pazienti con pressione intraoculare aumentata; Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	21/730 (2.9%)	17/729 (2.3%)	RR 1.23 (0.66 to 2.32)	5 more per 1.000 (from 8 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

N. Pazienti con pressione intraoculare aumentata; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	27/730 (3.7%)	30/729 (4.1%)	RR 0.90 (0.54 to 1.50)	4 fewer per 1.000 (from 19 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

N. Pazienti con uveiti; Follow-up: 48 settimane

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	11/730 (1.5%)	1/729 (0.1%)	RR 7.66 (1.40 to 41.84)	9 more per 1.000 (from 1 more to 56 more)	 Moderate	CRITICAL

N. Pazienti con uveiti; Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	11/730 (1.5%)	1/729 (0.1%)	RR 7.66 (1.40 to 41.84)	9 more per 1.000 (from 1 more to 56 more)	 Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	-----------------------------------	---	---	----------

N. Pazienti con uveiti (EA grave); Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^e	none	5/730 (0.7%)	0/729 (0.0%)	RR 5.99 (0.72 to 49.65)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	---	--	----------

N. Pazienti con uveiti (EA grave); Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^e	none	5/730 (0.7%)	0/729 (0.0%)	RR 5.99 (0.72 to 49.65)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	---	--	----------

N. Pazienti con endoftalmiti (EA grave); Follow-up: 48 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^e	none	3/730 (0.4%)	0/729 (0.0%)	RR 4.00 (0.45 to 35.65)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	---	--	----------

N. Pazienti con endoftalmiti (EA grave); Follow-up: 96 settimane

2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	4/730 (0.5%)	1/729 (0.1%)	RR 3.00 (0.47 to 18.96)	3 more per 1.000 (from 1 fewer to 25 more)	 Low	CRITICAL
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	--------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	--	--	----------

N. Pazienti con infiammazione intraoculare combinata: irite e uveite (IOI); Follow-up: 96 settimana

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	20/730 (2.7%)	3/729 (0.4%)	RR 6.66 (1.99 to 22.30)	23 more per 1.000 (from 4 more to 88 more)	 Low	CRITICAL

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I²=70%
- b. Abbassato di un livello per imprecisione: OIS (Optimal Information Size) non raggiunto
- c. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto e ampi intervalli di confidenza ampi che includono la linea del non effetto (RR=1)
- d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto (n. eventi < 50) e intervalli di confidenza molto ampi
- e. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto (n. eventi < 50) e intervalli di confidenza molto ampi che includono la linea del non effetto

References

1. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, . . HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*; 2020.
2. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. *Ophthalmology*.; 2022.

APPENDICE 10

ALTRE EVIDENZE (evidenze indirette)

- Confronti tra farmaci non supportati da evidenze dirette (evidenze indirette)
- Confronti tra setting di cura (ambulatoriale vs sala operatoria) non supportati da evidenze dirette (evidenze indirette)

1.

Confronti tra farmaci intravitreali anti-VEGF non supportati da evidenza diretta (confronti indiretti)

Nessuno studio RCT è stato identificato i per seguenti confronti:

- Bevacizumab vs aflibercept
- Brolucizumab vs bevacizumab
- Brolucizumab vs ranibizumab

A questo proposito, dalla ricerca della letteratura, è stata identificata una network meta-analisi (NMA) condotta da Tricco et al. 2021.

I dati estratti dalla NMA, e di seguito riportati, fanno riferimento ai soli confronti non supportati da evidenza diretta (confronti indiretti).

Di seguito si riportano (Fonte: Tricco et al., 2021):

1. Le caratteristiche degli studi inclusi nella NMA, comprensiva della frequenza degli interventi esaminati;
2. I dati della NMA per le principali misure di esito e confronti indiretti di interesse per la LG;
3. La valutazione della certezza delle prove della Network Meta-Analysis (CINeMA) per l'esito guadagno della acuità visita;
4. I risultati dose-effetto della NMA.

Table 1 Study and patient characteristics

		Number of studies (n = 92)	% of studies
Study characteristics			
Year of publication	2000-2006	8	8.7%
	2007-2011	31	33.7%
	2012-2017	47	45.7%
	2018-2019	11	11.9%
Geographic region	Europe	33	35.0%
	North America	29	31.5%
	Asia	19	20.7%
	Multi	8	8.7%
	Australia/New Zealand	3	3.2%
Study design	Parallel RCT	91	98.9%
	Cluster RCT	1	1.1%
Setting	Multi-centre	55	59.8%
	Single-centre	36	39.1%
Sample Size	< 50	25	20%
	50-149	31	33%
	150-249	0	11%
	250-499	13	9%
	500-999	8	4%
	≥ 1000	14	15.5%
Study duration (months)²	< 12	18	19.6%
	12	58	63.0%
	13-23	4	4.3%
	≥ 24	10	10.9%
Frequency of interventions examined	Aflibercept	5	5%
	Bevacizumab	27	34%
	Bevacizumab+I/TA+PDT	1	1%
	Bevacizumab+PDT	5	6%
	Brolucizumab	2	2%
	Conbercept	1	1%
	IXVA	1	1%
	DXM+EDT+ranibizumab	1	1%
	DXM+ranibizumab	3	4%
	I/TA	4	5%
	I/TA+Bevacizumab	2	3%
	I/TA+PDT	7	9%
	I/TA+ranibizumab	1	1%
	EDT	15	19%
	EDT+ranibizumab	10	13%
	Placebo	8	10%
	Sambizumab	42	53%

Table 2 Network meta-analyses results comparing anti-VEGF agents

Treatment comparison	NMA estimate (95% CrI) (95% PrI)
Proportion of patients experiencing vision gain (\geq 15 ETDRS letters)	
34 RCTs, 8209 patients; 12 treatments + placebo; 3716 patients No inconsistency in the overall NMA (chi-square = 1.79, p = 0.41) Between-study variance: 0.02 (0.00-0.14)	
Bevacizumab vs aflibercept	0.96 (0.64-1.29) (0.54-1.42)
Brolucizumab vs bevacizumab	-1.26 (0.76-2.14) (0.07-2.44)
Brolucizumab vs ranibizumab	-1.11 (0.31-1.89) (0.61-2.07)
Difference in mean change in BCVA	
29 RCTs, 10 treatments + placebo; 3716 patients No inconsistency in the network (chi-square = 2.62, p-value = 0.27) Between-study variance: 0.29 (0.28-11.27)	
bevacizumab vs aflibercept	1.21 (1-1.1) to 5.42 (1-1.96) to 9.22)
brolucizumab vs aflibercept	-0.46 (1-0.26) to 1.33 (1-0.88) to 5.41)
brolucizumab vs bevacizumab	-2.68 (1-0.78) to 2.43 (1-0.72) to 4.34)
Mortality	
24 RCTs, 10 treatments + placebo; 8673 patients No inconsistency in the network (chi-square = 0.68, p-value = 0.71) Between-study variance: 0.03 (0.00-0.17)	
Bevacizumab vs aflibercept	0.50 (0.15-1.90) (0.15-2.09)
Brolucizumab vs aflibercept	0.7 (0.04-1.97) (0.23-2.55)
Brolucizumab vs bevacizumab	-1.21 (0.24-0.49) (0.23-2.58)
Adverse events (AEs)	
15 RCTs, 8 treatments + placebo; 5195 patients No inconsistency in the network (chi-square = 3.01, p-value = 0.08) Between-study variance: 0.01 (0.00-0.10)	
Bevacizumab vs aflibercept	1.13 (0.63-0.31) (0.44-0.24)
Brolucizumab vs aflibercept	1.02 (0.77-1.46) (0.41-1.66)
Brolucizumab vs bevacizumab	0.97 (0.46-2.14) (0.45-1.34)
Arterial thromboembolic events (ATE)	
15 RCTs, 8 treatments + placebo; 5065 patients No inconsistency in the network (no data reported) Between-study variance: 0.03 (0.00-0.42)	
Bevacizumab vs aflibercept	1.13 (0.31-4.32) (0.29-4.76)
Brolucizumab vs bevacizumab	0.34 (0.12-2.41) (0.11-2.00)
Brolucizumab vs ranibizumab	1.38 (0.36-1.42) (0.09-1.93)

Table 3: Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) assessment for the outcome of vision gain

Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reason(s) for downgrading
aflibercept: bevacizumab	0	Some concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	["Imprecision"]
bevacizumab: brolocizumab	0	Some concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	["Imprecision"]
brolocizumab: ranibizumab	0	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low	["Within-study bias", "Imprecision"]

Table 4: Dose effects network meta-analysis (NMA) results

Treatment Comparison	NMA Estimate (95% CrI) (95% PrI)
Proportion of patients experiencing VISION GAIN (≥15 ETDRS letters)	
21 RCTs, 11,629 patients, 4 treatments, 9 doses	
Between-study variance: 0.01 (0.00-0.22)	
Between-dose variance: 0.05 (0.01-0.16)	
aflibercept (0.5mg) vs bevacizumab (1.25mg)	1.09 [(0.7-1.71) (0.57-2.13)]
aflibercept (0.5mg) vs bevacizumab (2.5mg)	1.13 [(0.63-2.06) (0.53-2.46)]
aflibercept (2mg) vs bevacizumab (1.25mg)	1.18 [(0.78-1.82) (0.63-2.29)]
aflibercept (2mg) vs bevacizumab (2.5mg)	1.21 [(0.71-2.3) (0.59-2.72)]
aflibercept (4mg) vs bevacizumab (1.25mg)	1.05 [(0.49-1.77) (0.43-2.18)]
aflibercept (4mg) vs bevacizumab (2.5mg)	1.09 [(0.46-2.06) (0.41-2.41)]
brolocizumab (3mg) vs ranibizumab (0.3mg)	1.16 [(0.64-2.09) (0.54-2.49)]
brolocizumab (3mg) vs ranibizumab (0.5mg)	1.05 [(0.6-1.85) (0.51-2.27)]
brolocizumab (3mg) vs ranibizumab (2mg)	1.13 [(0.61-2.17) (0.51-2.55)]
brolocizumab (3mg) vs bevacizumab (1.25mg)	1.22 [(0.67-2.31) (0.56-2.71)]
brolocizumab (3mg) vs bevacizumab (2.5mg)	1.26 [(0.62-2.64) (0.55-3.06)]
brolocizumab (6mg) vs ranibizumab (0.3mg)	1.28 [(0.72-2.28) (0.59-2.7)]
brolocizumab (6mg) vs ranibizumab (0.5mg)	1.16 [(0.7-1.96) (0.56-2.42)]
brolocizumab (6mg) vs ranibizumab (2mg)	1.25 [(0.7-2.38) (0.58-2.82)]
brolocizumab (6mg) vs bevacizumab (1.25mg)	1.35 [(0.76-2.44) (0.64-2.95)]
brolocizumab (6mg) vs bevacizumab (2.5mg)	1.38 [(0.71-2.99) (0.6-3.42)]
*indicates statistically significant results	
Abbreviations: CrI: credible interval; PrI: prediction interval	

2.

Evidenze indirette in relazione al setting di esecuzione del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF.

Nessuno studio RCT incluso nell'analisi di efficacia e sicurezza ha specificato il tipo di setting di esecuzione (*sala operatoria vs ambulatorio visita*) del trattamento con iniezione intravitreale dei farmaci anti-VEGF.

A questo proposito è stata identificata una revisione sistematica della letteratura condotta da Tong Li et al., 2021 che include pazienti con varie altre patologie oculari e riceventi iniezioni intravitreali dei farmaci anti-VEGF da soli o in combinazione con la fotocoagulazione panretinica, producendo quindi per la LG una evidenza indiretta.

Di seguito si riportano i forest plot estratti da Tong Li et al., 2021 per l'esito endoftalmiti e colture positive nel setting ambulatoriale vs quello della sala operatoria. La prima figura, comprensiva dei forest plot, fa riferimento agli studi comparativi.

Forest Plot di studi comparativi

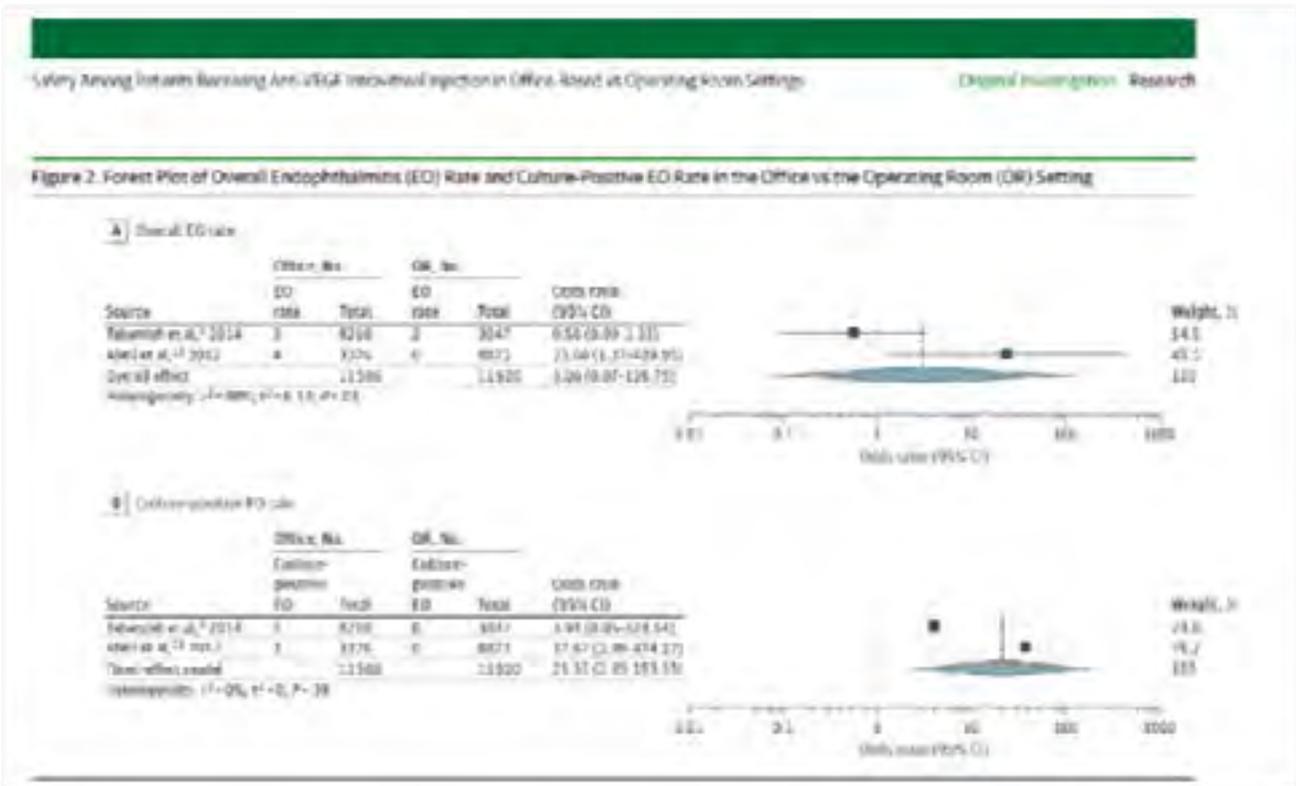
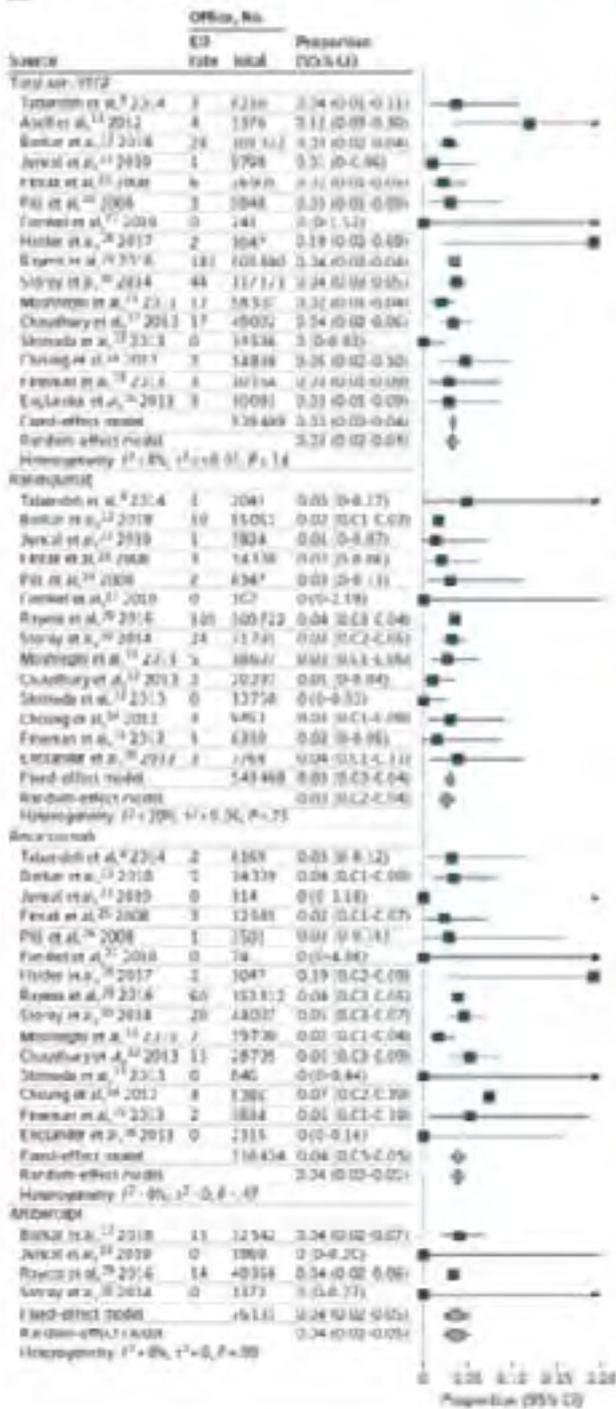


Figure 3. Forest Plot of Pooled Rate of Overall Encopryzivalvitis (EO) Following intravitreal injection in the Office vs Operating Room (OR) Setting

A Overall EO rate in the office



B Overall EO rate in the OR

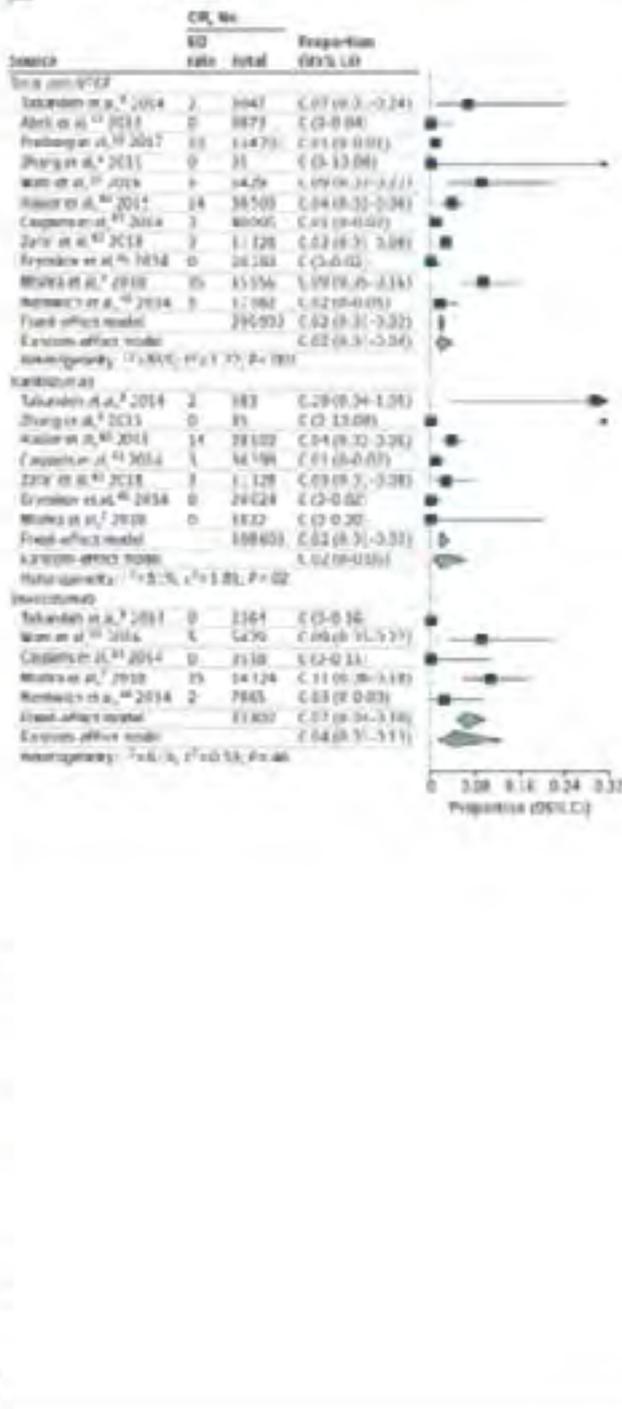
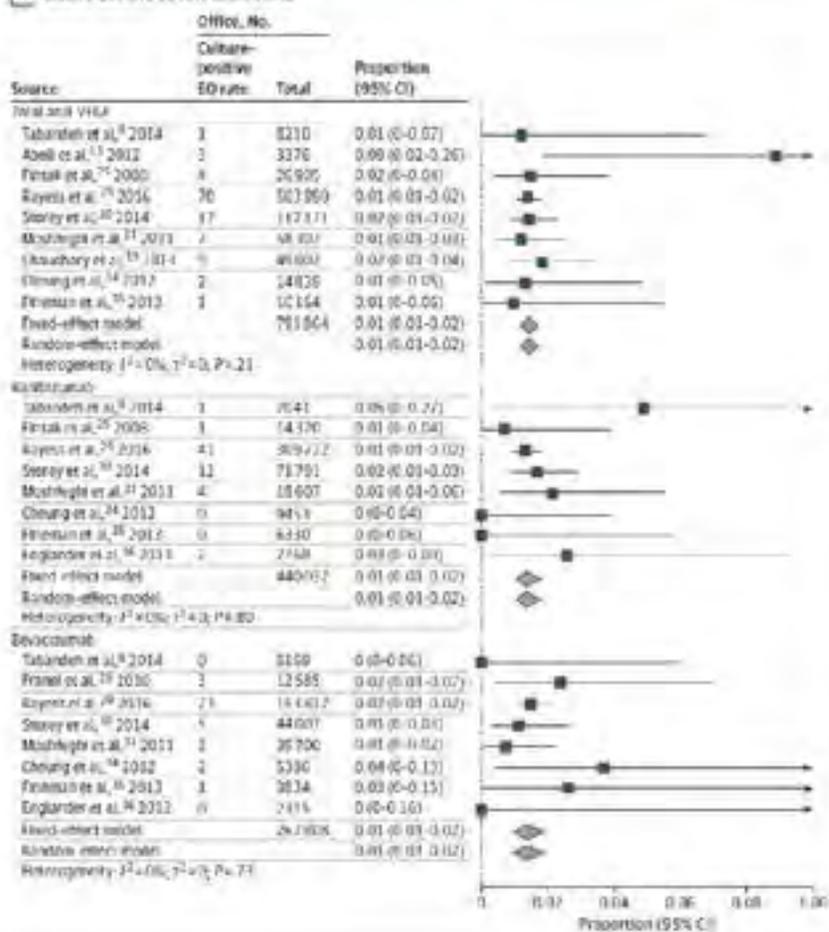


Figure 4. Forest Plot of Pooled Rate of Culture-Positive Endophthalmitis (EO) Following Intravitreal Injection in the Office vs Operating Room (OR) Setting

A Culture-positive EO rate in the office



B Culture-positive EO rate in the OR

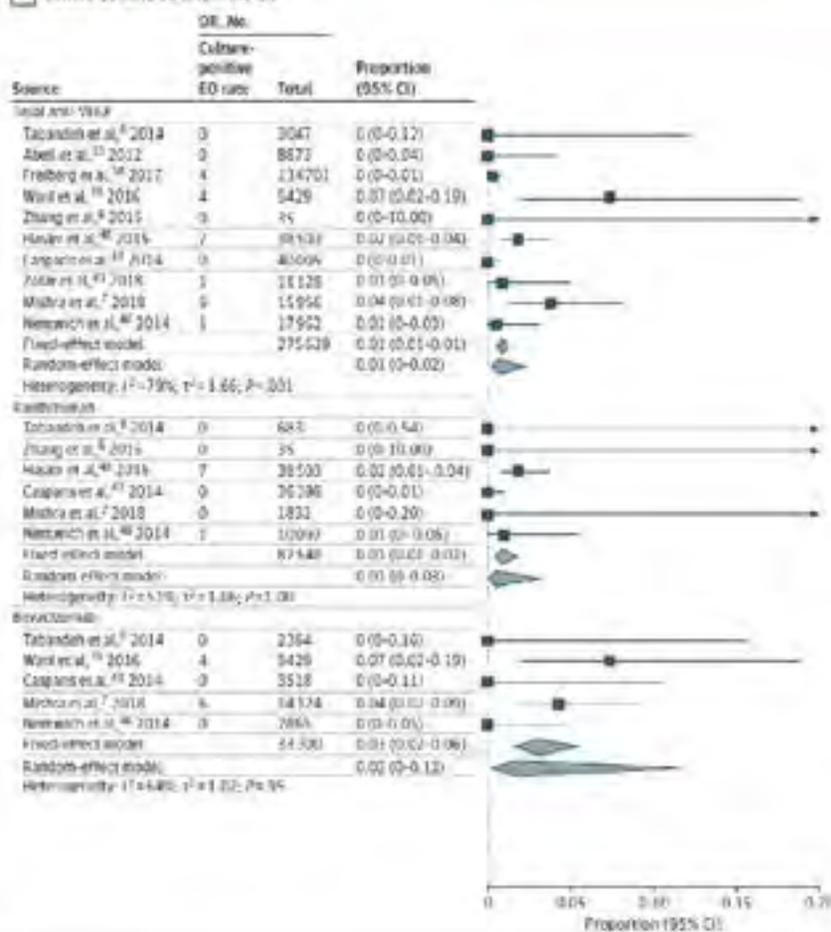
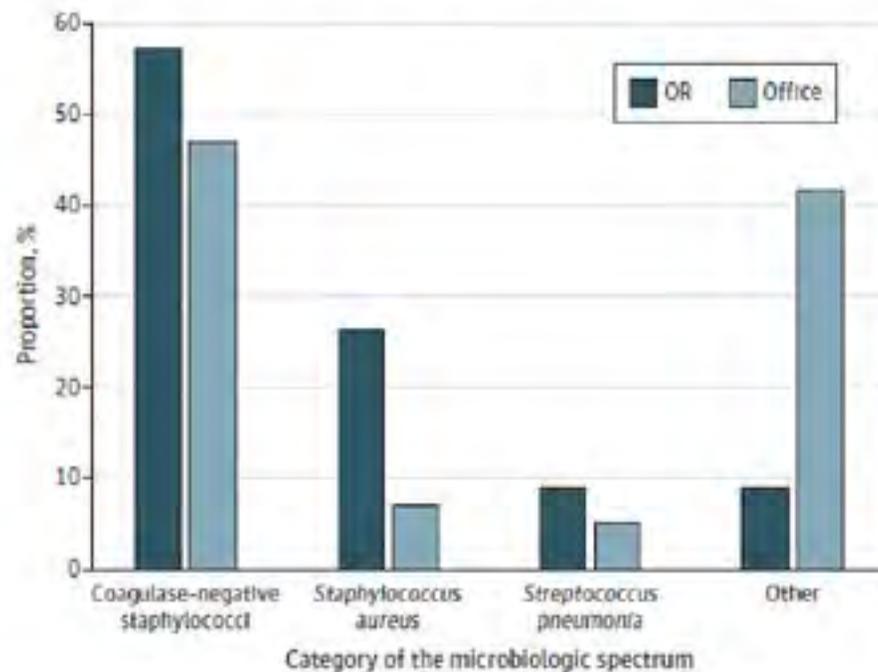


Figure 5. Microbiologic Spectrum of Culture-Positive Endophthalmitis Following Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection in the Office vs Operating Room (OR) Setting



Others in the office setting include *Streptococcus viridans*, *Haemophilus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Candida*, and *Actinobacteria*. Others in the OR setting include group D streptococci and *Proteus* species.

APPENDICE Quesito clinico 2

Appendice 1A: Protocollo del quesito clinico 2

Appendice 1B: Strategia di ricerca su efficacia e sicurezza

Appendice 1C: Strategia di ricerca sulle altre dimensioni dell'EtD

Appendice 1D: Processo di selezione delle revisioni sistematiche e referenze degli studi inclusi

Appendice 1E: Studi esclusi da full-text e motivi di esclusione

Appendice 1F: Valutazione della qualità metodologica delle revisioni sistematiche incluse

Appendice 1G: Revisioni sistematiche incluse ma non considerate per l'estrazione con ragione di esclusione

Appendice 1H: Sintesi delle principali caratteristiche delle revisioni sistematiche incluse

Appendice 1I: Valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche

Appendice 1L: Forest Plot

Appendice 1M: Tabelle delle evidenze GRADE

APPENDICE 1A

Protocollo Quesito clinico 2. Quale regime di trattamento e modalità di monitoraggio è maggiormente indicato con i farmaci anti-VEGF attualmente disponibili durante il primo anno di terapia e nel lungo termine in pazienti affetti da AMD neovascolare?

Popolazione= Adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare

Intervento= schema di monitoraggio e trattamento successivo alla loading phase di iniezioni intravitreali anti-VEGF (trattamento mensile, "PRN", "treat & extend", "observe & plan", "Wait & Extend", "Treat & Observe, trattamento trimestrale, trattamento bimensile)

Controllo: qualsiasi altro schema di monitoraggio tra quelli inclusi sopra

Esiti=

1. Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - Logmar)
2. Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS)
3. Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain
4. Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up)
5. Eventi avversi oculari da procedura: endoftalmiti (a qualsiasi follow up)
6. Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI)
7. Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up)
8. Mortalità
9. Qualità della vita correlata alla vista misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)

Per gli esiti di efficacia verrà considerato un follow up di:

- Breve termine (almeno un 1 anno)
- Medio /Lungo termine (≥ 2 anni, non più di 5)

Setting di esecuzione del trattamento intravitreale = ospedale, centro o casa di cura convenzionata equiparata, ambulatorio chirurgico, e/o ambulatorio protetto, ambulatorio, sala operatoria, ambiente ospedaliero, ambiente extra-ospedaliero

APPENDICE 1B.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi sui regimi di trattamento e modalità di monitoraggio dei farmaci anti-VEGF

Cochrane Library (issue 5, 2022)

#1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees	2803
#2	MeSH descriptor: [Retinal Degeneration] explode all trees	2947
#3	MeSH descriptor: [Retinal Neovascularization] explode all trees	86
#4	MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees	452
#5	MeSH descriptor: [Macula Lutea] explode all trees	506
#6	((macul* or retina* or choroid*) near/3 degener*):ti,ab	3315
#7	((macul* or retina* or choroid*) near/3 neovasc*):ti,ab	2073
#8	maculopath*:ti,ab	340
#9	(macul* near/2 lutea*):ti,ab	13
#10	(macul* near/3 dystroph*):ti,ab	34
#11	(macul* near/2 syndrome):ti,ab	7
#12	macular next disease:ti,ab	56
#13	(AMD or ARMD or CNV):ti,ab	3265
#14	{OR #1-#13}	6523
#15	MeSH descriptor: [Angiogenesis Inhibitors] explode all trees	1367
#16	MeSH descriptor: [Angiogenesis Inducing Agents] explode all trees	51
#17	MeSH descriptor: [Endothelial Growth Factors] explode all trees	200
#18	MeSH descriptor: [Vascular Endothelial Growth Factors] explode all trees	1478
#19	(anti* near/2 VEGF*):ti,ab	1605
#20	((anti-angiogenic or antiangiogenic) near therap*):ti,ab	383
#21	(endothelial near/2 growth near/2 factor*):ti,ab	3608
#22	(aflibercept or "VEGF Trap" or "Trap Eye" or "AVE 005" or AVE005 or Zaltrap or ZIV - aflibercept or "AVE 0005" or AVE0005 or eylea or "vasculotropin trap"):ti,ab	1057
#23	(macugen or pegapanib or lucentis or rhufab or "rhu fab" or ranibizumab or bevacizumab or brolocizumab):ti,ab	8399
#24	{OR #15-#23}	12612
#25	#14 and #24 in Cochrane Reviews	18
#26	#14 and #24 in Trials	2470

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to 2022>

1	exp macular degeneration/ (28647)
2	exp retinal degeneration/ (48890)
3	exp retinal neovascularization/ (3327)
4	exp choroidal neovascularization/ (6556)
5	exp macula lutea/ (14944)
6	maculopath\$.tw. (5167)
7	((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$).tw. (34619)
8	((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$).tw. (13844)
9	(macula\$ adj2 lutea).tw. (141)
10	(AMD or ARMD or CNV).ti. (2204)

- 11 or/1-10 (83317)
- 12 exp angiogenesis inhibitors/ (64855)
- 13 angiogenesis inducing agents/ (4135)
- 14 endothelial growth factors/ (8131)
- 15 exp vascular endothelial growth factors/ (61734)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (8576)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (69032)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (14245)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (23837)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (294)
- 21 or/12-20 (155946)
- 22 11 and 21 (13282)
- 23 randomized controlled trial.pt. (575118)
- 24 controlled clinical trial.pt. (94989)
- 25 random*.ab. (1303633)
- 26 placebo.ab. (230860)
- 27 clinical trials as topic.sh. (200271)
- 28 random allocation.sh. (106872)
- 29 trial.ti. (268498)
- 30 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 (1834199)
- 31 exp animals/ not humans.sh. (5037553)
- 32 30 not 31 (1653066)
- 33 22 and 32 (1841)
- 34 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ (312838)
- 35 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw. (280991)
- 36 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw. (14184)
- 37 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw. (35453)
- 38 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. (36408)
- 39 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. (10633)
- 40 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. (10633)
- 41 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. (12937)
- 42 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (419906)
- 43 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (305407)
- 44 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (20969)
- 45 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. (16371)
- 46 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. (10716)
- 47 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw. (2682)
- 48 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 (596893)
- 49 exp animals/ not humans.sh. (5037553)
- 50 48 not 49 (587837)
- 51 22 and 50 (512)
- 52 33 or 51 (2091)

Database: Embase <1974 to 2022 >

- 1 exp *retina macula degeneration/ (12054)
- 2 exp *retinal degeneration/ (28000)
- 3 exp *subretinal neovascularization/ (5582)
- 4 maculopath\$.tw. (6530)
- 5 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$.tw. (45840)

- 6 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$.tw. (18013)
- 7 (macula\$ adj2 lutea).tw. (117)
- 8 (AMD or ARMD or CNV).ti. (3942)
- 9 or/1-8 (73330)
- 10 *angiogenesis/ (38335)
- 11 exp *angiogenesis inhibitors/ (120036)
- 12 *angiogenic factor/ (2970)
- 13 *endothelial cell growth factor/ (902)
- 14 *monoclonal antibody/ (77211)
- 15 *vasculotropin/ (27450)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (14279)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (87309)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (21752)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (48132)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (522)
- 21 or/10-20 (334244)
- 22 9 and 21 (12883)
- 23 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/ (2376589)
- 24 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab. (1277450)
- 25 23 or 24 (2876807)
- 26 animal/ not human/ (1160145)
- 27 25 not 26 (2832895)
- 28 22 and 27 (2918)
- 29 "systematic review"/ or meta analysis/ (480233)
- 30 "meta analysis (topic)"/ (50150)
- 31 "systematic review (topic)"/ (29604)
- 32 biomedical technology assessment/ (15905)
- 33 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab. (339953)
- 34 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab. (16425)
- 35 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab. (49741)
- 36 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab. (44158)
- 37 (handsearch* or hand search*).ti,ab. (12891)
- 38 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (43121)
- 39 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab. (17042)
- 40 (meta regression* or metaregression*).ti,ab. (15751)
- 41 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (657548)
- 42 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab. (378711)
- 43 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (29251)
- 44 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab. (22786)
- 45 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab. (12633)
- 46 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab. (4873)
- 47 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (875115)
- 48 animal/ not human/ (1160145)
- 49 47 not 48 (867188)
- 50 22 and 49 (540)
- 51 28 or 50 (3275)

APPENDICE 1C.

STRATEGIA DI RICERCA SULLE DIMENSIONI DI ACCETTABILITA', FATTIBILITA', EQUITA', VALORI E PREFERENZE DELL'UTILIZZO DEI REGIMI DI TRATTAMENTO E MODALITA' DI MONITORAGGIO DEI FARMACI ANTI-VEGF NEL PAZIENTE CON DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE CORRELATA ALL'ETA'

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 20, 2022>

- 1 exp macular degeneration/ (27288)
- 2 exp retinal degeneration/ (46953)
- 3 exp retinal neovascularization/ (3245)
- 4 exp choroidal neovascularization/ (6344)
- 5 exp macula lutea/ (14633)
- 6 maculopath\$.tw. (4988)
- 7 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$.tw. (33356)
- 8 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$.tw. (13341)
- 9 (macula\$ adj2 lutea).tw. (141)
- 10 (AMD or ARMD or CNV).ti. (2110)
- 11 or/1-10 (80617)
- 12 exp angiogenesis inhibitors/ (62676)
- 13 angiogenesis inducing agents/ (4051)
- 14 endothelial growth factors/ (8101)
- 15 exp vascular endothelial growth factors/ (59380)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (8098)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (67019)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (13727)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (22650)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (291)
- 21 or/12-20 (150864)
- 22 11 and 21 (12663)
- 23 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw. (152609)
- 24 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw. (265896)
- 25 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw. (138644)
- 26 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw. (4498)
- 27 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/ (317024)
- 28 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw. (345433)
- 29 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 (921316)
- 30 22 and 29 (128)
- 31 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp. (1015223)
- 32 *Attitude to Health/ (43837)
- 33 *Patient Participation/ (16130)
- 34 *Patient Preference/ (6248)
- 35 (choice or choices).ti. (41464)
- 36 value*.ti. (177223)
- 37 health state values.ti,ab. (193)
- 38 valuation*.ti. (1731)
- 39 expectation*.ti,ab. (98194)

- 40 attitude*.ti,ab. (168051)
- 41 acceptab*.ti,ab. (203089)
- 42 point of view.ti,ab. (45984)
- 43 patient* participation.ti,ab. (3052)
- 44 user* participation.ti,ab. (344)
- 45 user* perspective*.ti,ab. (1215)
- 46 patient* perce*.ti,ab. (16446)
- 47 user* perce*.ti,ab. (1439)
- 48 user view*.ti,ab. (119)
- 49 patient* view*.ti,ab. (3643)
- 50 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 (1682912)
- 51 22 and 50 (440)
- 52 30 or 51 (554)

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 20, 2022>

- 1 exp Consumer Participation/ (46011)
- 2 ((patient\$ or consumer\$) adj3 (participat\$ or decisi\$ or decid\$)).ti,ab. (57144)
- 3 "Patient Acceptance of Health Care"/ (52504)
- 4 exp attitude to health/ (450394)
- 5 consumer satisfaction/ (23122)
- 6 exp *Consumer Satisfaction/ (11301)
- 7 Patient Preference/ (10077)
- 8 "patient-focused".ti,ab. (1789)
- 9 "patient-centered".ti,ab. (18740)
- 10 "patient-centred".ti,ab. (6569)
- 11 (patient adj3 (attitude\$ or preference\$)).ti,ab. (14978)
- 12 "patient satisfaction".ti. (6905)
- 13 cooperative behavior/ (45390)
- 14 exp self-efficacy/ (22762)
- 15 self-efficacy.ti,ab. (32914)
- 16 exp adaptation, psychological/ (134855)
- 17 coping.ti,ab. (61969)
- 18 ("self-perception" or "self-concept").ti,ab. (9791)
- 19 exp health education/ (256186)
- 20 patient education as topic/ (87820)
- 21 exp attitude to health/ (450394)
- 22 health knowledge, attitudes, practice/ (122044)
- 23 "informed choice".ti,ab. (1646)
- 24 "shared decision making".ti,ab. (10249)
- 25 empowerment.tw. (13981)
- 26 ("focus group" adj3 (patient\$ or parent\$ or famil\$ or spouse\$)).ti,ab. (861)
- 27 *"Quality of Life"/ (103186)
- 28 "Quality of Life"/px [Psychology] (30866)
- 29 (QoL or "quality of life").ti. (79500)
- 30 personal autonomy/ (17912)
- 31 self concept/ (59494)
- 32 Consumer Advocacy/ (3469)
- 33 freedom/ (6029)
- 34 needs assessment/ (31999)
- 35 patient advocacy/ (24099)
- 36 self-help groups/ (9433)
- 37 life change events/ (23249)
- 38 attitude to death/ (16632)
- 39 patient-centered care/ (21738)
- 40 exp professional-patient relations/ (146794)

- 41 self care/ (35000)
- 42 self-management.ti. (7820)
- 43 ((patient\$ or consumer\$ or parent\$ or famil\$ or spouse\$) adj (attitude\$ or involvement or desir\$ or perspective\$ or activation or view\$ or preference\$)).ti,ab. (50843)
- 44 "expert patient".ti,ab. (162)
- 45 or/1-44 (1332229)
- 46 exp decision making/ (219722)
- 47 exp communication/ (339474)
- 48 stress, psychological/ (129363)
- 49 emotions/ (75801)
- 50 vignette*.ti,ab. (12287)
- 51 or/46-50 (725288)
- 52 exp Patients/px [Psychology] (18282)
- 53 (patient\$ or consumer\$).ti. (2081901)
- 54 or/52-53 (2092407)
- 55 51 and 54 (64922)
- 56 "focus group\$".ti,ab. (55043)
- 57 focus groups/ (33749)
- 58 narration/ (9459)
- 59 qualitative.ti. (57555)
- 60 or/56-59 (117580)
- 61 45 or 55 or 60 (1422964)
- 62 exp macular degeneration/ (27288)
- 63 exp retinal degeneration/ (46953)
- 64 exp retinal neovascularization/ (3245)
- 65 exp choroidal neovascularization/ (6344)
- 66 exp macula lutea/ (14633)
- 67 maculopath\$.tw. (4988)
- 68 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$).tw. (33356)
- 69 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$).tw. (13341)
- 70 (macula\$ adj2 lutea).tw. (141)
- 71 (AMD or ARMD or CNV).ti. (2110)
- 72 or/62-71 (80617)
- 73 exp angiogenesis inhibitors/ (62676)
- 74 angiogenesis inducing agents/ (4051)
- 75 endothelial growth factors/ (8101)
- 76 exp vascular endothelial growth factors/ (59380)
- 77 (anti adj2 VEGF\$).tw. (8098)
- 78 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$).tw. (67019)
- 79 (anti adj1 angiogen\$).tw. (13727)
- 80 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (22650)
- 81 VEGF TRAP\$.tw. (291)
- 82 or/73-81 (150864)
- 83 72 and 82 (12663)
- 84 61 and 83 (217)

Database: Embase <1974 to 2022 January 21>

- 1 exp *retina macula degeneration/ (11237)
- 2 exp *retinal degeneration/ (26708)
- 3 exp *subretinal neovascularization/ (5441)
- 4 maculopath\$.tw. (6271)
- 5 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 degener\$).tw. (44183)
- 6 ((macul\$ or retina\$ or choroid\$) adj3 neovasc\$).tw. (17285)
- 7 (macula\$ adj2 lutea).tw. (116)

- 8 (AMD or ARMD or CNV).ti. (3795)
- 9 or/1-8 (70743)
- 10 *angiogenesis/ (37417)
- 11 exp *angiogenesis inhibitors/ (116644)
- 12 *angiogenic factor/ (2917)
- 13 *endothelial cell growth factor/ (901)
- 14 *monoclonal antibody/ (76370)
- 15 *vasculotropin/ (27124)
- 16 (anti adj2 VEGF\$.tw. (13547)
- 17 (endothelial adj2 growth adj2 factor\$.tw. (84896)
- 18 (anti adj1 angiogen\$.tw. (21138)
- 19 (macugen\$ or pegaptanib\$ or lucentis\$ or rhufab\$ or ranibizumab\$ or bevacizumab\$ or avastin or aflibercept\$ or conbercept\$ or OPT 302 or Opthea\$ or RTH258 or Brolucizumab\$ or abicipar pegol).tw. (46392)
- 20 VEGF TRAP\$.tw. (517)
- 21 or/10-20 (325922)
- 22 9 and 21 (12295)
- 23 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw. (188205)
- 24 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw. (382804)
- 25 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw. (174496)
- 26 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw. (5124)
- 27 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw. (439171)
- 28 *vulnerable population/ or *socioeconomics/ or *poverty/ or *social class/ or *health care disparity/ or *health disparity/ (65129)
- 29 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 (1019503)
- 30 22 and 29 (131)
- 31 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).tw. (1171168)
- 32 *attitude to health/ (61216)
- 33 *patient participation/ (10536)
- 34 *patient preference/ (5654)
- 35 (choice or choices).ti. (48119)
- 36 (value* and preference*).tw. (24569)
- 37 health state values.ti,ab. (256)
- 38 valuation*.ti. (2476)
- 39 expectation*.ti,ab. (122199)
- 40 acceptab*.ti,ab. (279076)
- 41 point of view.ti,ab. (62432)
- 42 user* participation.ti,ab. (389)
- 43 user* perspective*.ti,ab. (1440)
- 44 patient* perce*.ti,ab. (24661)
- 45 user* perce*.ti,ab. (1606)
- 46 user view*.ti,ab. (190)
- 47 exp Consumer Participation/ (53654)
- 48 ((patient\$ or consumer\$) adj3 (participat\$ or decisi\$ or decid\$)).ti,ab. (93817)
- 49 "Patient Acceptance of Health Care"/ (63632)
- 50 consumer satisfaction/ (133)
- 51 exp *Consumer Satisfaction/ (63)
- 52 Patient Preference/ (22350)
- 53 "patient-focused".ti,ab. (2597)
- 54 "patient-centered".ti,ab. (26099)
- 55 "patient-centred".ti,ab. (9405)
- 56 (patient adj3 (attitude\$ or preference\$)).ti,ab. (23194)

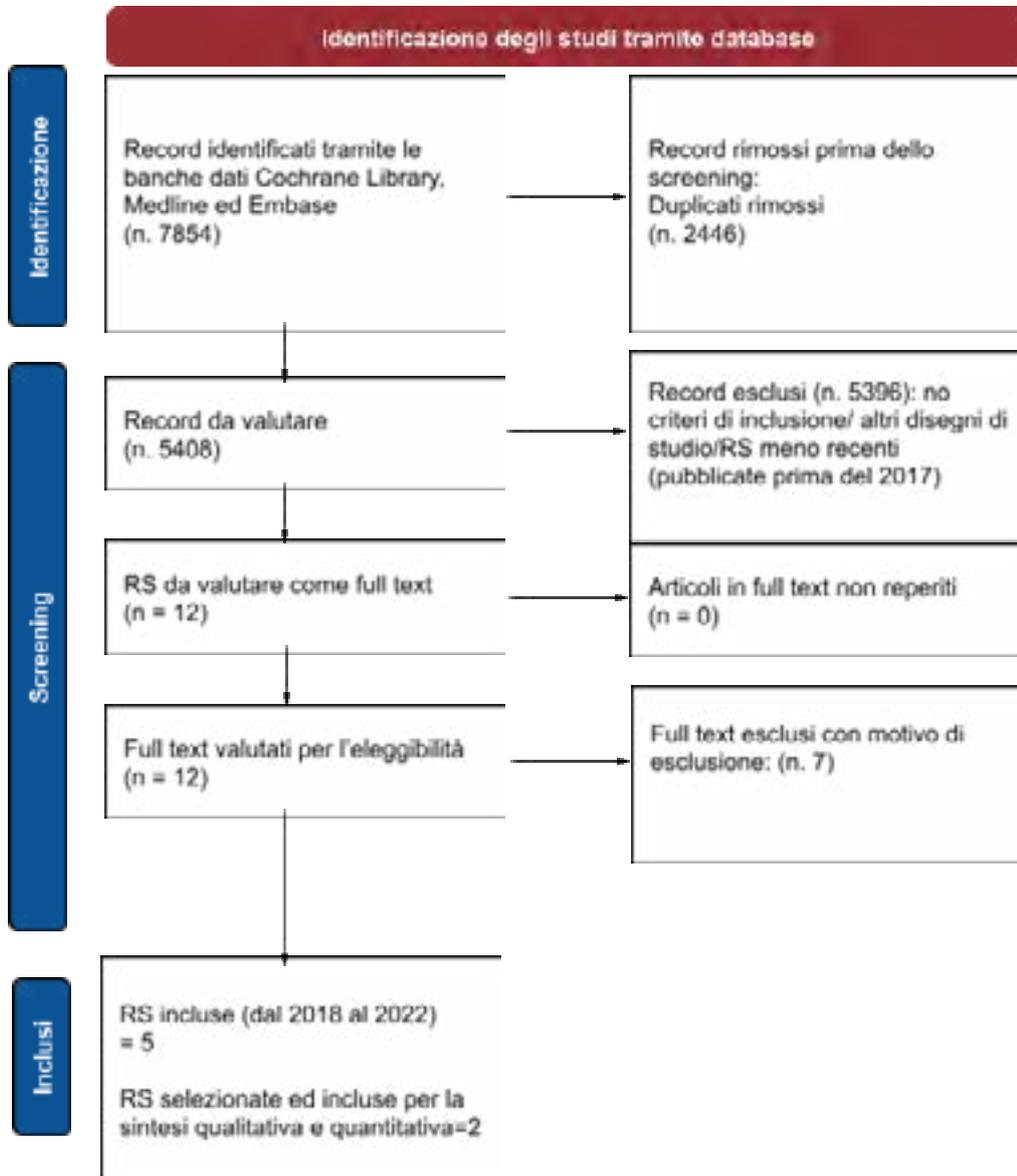
- 57 "patient satisfaction".ti. (9536)
- 58 health knowledge, attitudes, practice/ (99404)
- 59 "informed choice".ti,ab. (2085)
- 60 "shared decision making".ti,ab. (14417)
- 61 *"Quality of Life"/ (121399)
- 62 (QoL or "quality of life").ti. (119970)
- 63 Consumer Advocacy/ (3288)
- 64 needs assessment/ (25963)
- 65 patient advocacy/ (22711)
- 66 patient-centered care/ (210490)
- 67 exp professional-patient relations/ (51568)
- 68 self-management.ti. (10105)
- 69 ((patient\$ or consumer\$ or famil\$ or spouse\$) adj (attitude\$ or involvement or desir\$ or perspective\$ or activation or view\$ or preference\$)).ti,ab. (63031)
- 70 "expert patient".ti,ab. (265)
- 71 qualitative.ti. (64541)
- 72 or/31-71 (2350456)
- 73 22 and 72 (570)
- 74 30 or 73 (686)

Database: Web of Science Core Collection

1. TS=(equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality)
2. TS=((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) NEAR/3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*))
3. TS=("vulnerable population" or socioeconomic or poverty or "social class" or "health care disparity" or "health disparity")
4. TI=(acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization)
5. TS=((patient\$ or consumer\$) NEAR/3 (participat\$ or decisi\$ or decid\$))
6. TS=((patient\$ or consumer\$) NEAR/2 (attitude\$ or involvement or desir\$ or perspective\$ or activation or view\$ or preference\$))
7. TI=((value* and preference*))
8. TI=(choice or choices)
9. TS=("point of view")
10. TS=("patient-focused" OR "patient-centered" OR "patient-centred" OR "patient satisfaction" OR "informed choice" OR "shared decision making" OR "patient advocacy")
11. TI=(QoL or "quality of life" or qualitative)
12. #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
13. (((TS=((macul* or retina* or choroid*) NEAR/3 degener*))) OR TS=((macul* or retina* or choroid*) NEAR/3 neovasc*)) OR TS=(macula* NEAR/2 lutea) OR TI=(AMD or ARMD or CNV)
14. (((TS=(anti NEAR/2 VEGF*)) OR TS=(anti NEAR/1 angiogen*)) OR TS=(macugen* or pegaptanib* or lucentis* or rhufab* or ranibizumab* or bevacizumab* or avastin or aflibercept* or conbercept* or "OPT 302" or Opthea* or RTH258 or Brolucizumab* or "abicipar pegol")) OR TS=(anti NEAR/1 angiogen*)) OR TS=(VEGF NEAR/0 TRAP*)
15. #14 OR #13
16. #15 AND #12

APPENDICE 1D.

PRISMA FLOW-DIAGRAM DEL PROCESSO DI SELEZIONE DELLE REVISIONI SISTEMATICHE



Referenze studi inclusi

1. Rosenberg D, Deonarain DM, Gould J, Sothivannan A, Phillips MR, Sarohia GS, Sivaprasad S, Wykoff CC, Cheung CMG, Sarraf D, Bakri SJ, Chaudhary V. Efficacy, safety, and treatment burden of treat-and-extend versus alternative anti-VEGF regimens for nAMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2022 Apr 8. doi: 10.1038/s41433-022-02020-7. Epub ahead of print. PMID: 35396574.
2. Fallico M, Lotery AJ, Longo A, Avitabile T, Bonfiglio V, Russo A, et al. Treat and extend versus fixed regimen in neovascular age related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *European journal of ophthalmology*. 2021;31(5):2496-5043. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;5:CD012208.
3. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;5:CD012208.
4. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019;9(5):e022031.
5. Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of ophthalmology*. 2018;192:184-97.

APPENDICE 1E.

STUDI ESCLUSI E MOTIVI DI ESCLUSIONE

Riferimento bibliografico	Motivo di esclusione
Chaikitmongkol V, Sagong M, Lai TYY, Tan GSW, Ngah NF, Ohji M, Mitchell P, Yang CH, Ruamviboonsuk P, Wong I, Sakamoto T, Rajendran A, Chen Y, Lam DSC, Lai CC, Wong TY, Cheung CMG, Chang A, Koh A. Treat-and-Extend Regimens for the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Consensus and Recommendations From the Asia-Pacific Vitreo-retina Society. <i>Asia Pac J Ophthalmol</i> (Phila). 2021 Nov 24;10(6):507-518.	Consensus and Recommendations-revisione senza meta-analisi-No dati estraibili utili
Garweg JG, Gerhardt C. Disease stability and extended dosing under anti-VEGF treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD) - a meta-analysis. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2021 Aug;259(8):2181-2192. doi: 10.1007/s00417-020-05048-1.	Revisione che include altri disegni di studio (es. serie di casi), dati individuali
Spaide RF. ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR DOSING AND EXPECTED ACUITY OUTCOME AT 1 YEAR. <i>Retina</i> . 2021 Jun 1;41(6):1153-1163. doi: 10.1097/IAE.0000000000003116.	Revisione descrittiva senza meta-analisi_No dati utili
Zhao XY, Meng LH, Liu SZ, Chen YX. Efficacy and safety of different agents, dosages and strategies of anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Ophthalmol</i> . 2021 Nov;99(7):e1041-e1050. doi: 10.1111/aos.14756.	Network meta-analisi_ dati utili non completamente estraibili per le analisi pairwise
Ye L, Jiaqi Z, Jianchao W, Zhaohui F, Liang Y, Xiaohui Z. Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> . 2020 Sep 4;11:2040622320953349. doi: 10.1177/2040622320953349. eCollection 2020.	Network meta-analisi_dati non completamente estraibili per le analisi pairwise
Ohji M, Lanzetta P, Korobelnik JF, Wojciechowski P, Taieb V, Deschaseaux C, Janer D, Tuckmantel C. Efficacy and Treatment Burden of Intravitreal Aflibercept Versus Intravitreal Ranibizumab Treat-and-Extend Regimens at 2 Years: Network Meta-Analysis Incorporating Individual Patient Data Meta-Regression and Matching-Adjusted Indirect Comparison. <i>Adv Ther</i> . 2020 May;37(5):2184-2198. doi: 10.1007/s12325-020-01298-x. Epub 2020 Mar 28.	Network meta-analisi_Dati non completamente utili
Garretón R, González R. Treat and extend compared to pro re nata regimen in neovascular age-related macular degeneration. <i>Medwave</i> . 2020 Sep 11;20(8):e8024. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2020.08.8023.	Lingua spagnola-Overview (inclusione di RS)

Studio	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Giudizio globale
Li 2020	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Alta
Rosemberg 2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Alta
Fallico 2021	Y	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Molto Bassa
Pham 2019	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Bassa
Okada 2018	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Molto Bassa

AMSTAR checklist (Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence 2020;12(2): e1000206. Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato ad analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

APPENDICE 1G.

STUDI INCLUSI E NON CONSIDERATI NELLA LG CON MOTIVO DI ESCLUSIONE

Studio	Motivo di esclusione
Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ open</i> 2019;9(5):e022031.	Stesso confronto (As-needed vs monthly) considerato in Li 2020 (RS Cochrane più recente e di migliore qualità).
Fallico M, Lotery AJ, Longo A, Avitabile T, Bonfiglio V, Russo A, et al. Treat and extend versus fixed regimen in neovascular age related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. <i>European J Ophthalmology</i> 2021;31(5):2496-504.	Stesso confronto (Treat and extend versus fixed regimen) considerato in Rosemberg 2022 (pubblicazione più recente e di migliore qualità)
Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>American J Ophthalmology</i> 2018;192:184-97.	Stesso confronto (Treat and extend versus mensile o PRN) considerato in Li 2020 e in Rosemberg 2022 (pubblicazioni più recenti e di migliore qualità)

REVISIONE Autore, anno pubblicazione, anno di ricerca	Confronti considerati	Disegno degli studi inclusi	Caratteristiche della popolazione in studio	Esiti considerati
Li et. al. 2020 (dal 2004 all'Ottobre 2019)	Regime di trattamento mensile vs regime di trattamento non mensile	RCT che utilizzano un dosaggio standard degli anti-VEGF (ranibizumab 0.5 mg, bevacizumab 1.25 mg, and aflibercept 2.0 mg)	Pazienti con nuova diagnosi di nAMD	Efficacia e sicurezza
Rosemberg et. al. 2022 (Luglio 2020)	Regime di trattamento T&E vs PRN regime fisso	RCT e studi osservazionali incentrati sui confronti di trattamento approvati: 0,5 mg di ranibizumab somministrato con un regime T&E, PRN o mensile fisso e 2 mg aflibercept somministrato con un dosaggio T&E, PRN o bimestrale a regime fisso. Tutti i confronti che coinvolgono l'uso di farmaci anti-VEGF "off-label" non sono stati considerati.	Pazienti con nuova diagnosi di nAMD	Efficacia e sicurezza

Legenda: RCT= studio randomizzato controllato; nAMD=degenerazione maculare; PRN=pro re nata; T&E=treat-and-extend

APPENDICE 1I.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INCLUSI NELLA REVISIONE CONDOTTA DA LI 2020 (RISK OF BIAS TOOL_COCHRANE)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)
Barikian 2015a	?	?	?	?	+	?
BeMOc 2013	?	?	?	?	+	?
CANTREAT 2019	+	+	+	?	?	+
CATT 2011	+	+	+	+	?	+
CLEAR-IT 2 2011b	?	?	?	+	+	+
El-Mollayess 2012	+	?	+	+	+	?
GMAN 2015	+	+	+	+	+	+
HARBOR 2013	+	+	?	?	+	+
IVAN 2012b	+	+	+	+	?	?
Lushchik 2013	?	?	+	+	+	+
NATTB 2012	?	?	+	+	?	+
Sarraf 2013	?	?	+	+	+	?
TREND 2017	?	?	?	+	+	+
TREX-AMD 2015	?	+	?	?	+	?
VIEW 2012	?	+	+	+	+	+

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI INCLUSI NELLA REVISIONE CONDOTTA DA ROSEMBERG 2020 (RISK OF BIAS TOOL COCHRANE)

Study	Risk of bias							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
ARIES 2020	+	+	X	-	+	+	+	X
Haga et al 2018	-	-	X	-	-	X	+	X
CANTREAT 2019	+	+	X	-	X	+	+	X
CANTREAT 2020	+	+	X	-	X	+	+	X
Lopez-Galves et al 2020	+	+	X	-	X	-	+	X
TREND 2018	-	-	X	+	+	+	+	X
TREX-AMD 2015	-	+	X	-	-	+	+	X
TREX-AMD 2017	-	+	X	-	-	+	+	X
TREX-AMD 2018	-	+	X	-	-	+	+	X

D1: Random sequence generation
 D2: Allocation concealment
 D3: Blinding of participants and personnel
 D4: Blinding of outcome assessment
 D5: Incomplete outcome data
 D6: Selective reporting
 D7: Other sources of bias

Judgement
 ● High
 ● Unclear
 ● Low

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI INCLUSI NELLA REVISIONE CONDOTTA DA ROSEMBERG 2020 (RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES – OF INTERVENTIONS (ROBINS-I))

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Augsberger et al 2019	⊗	-	+	+	⊗	+	-	⊗
Aurell et al 2018	⊗	+	+	-	-	+	+	⊗
Garweg et al 2017	⊗	+	+	⊗	?	+	+	⊗
Hatz et al 2016	⊗	+	+	+	?	+	+	⊗
Oubraham et al 2011	-	+	+	⊗	?	+	+	⊗

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Serious
- Moderate
+ Low
? No information

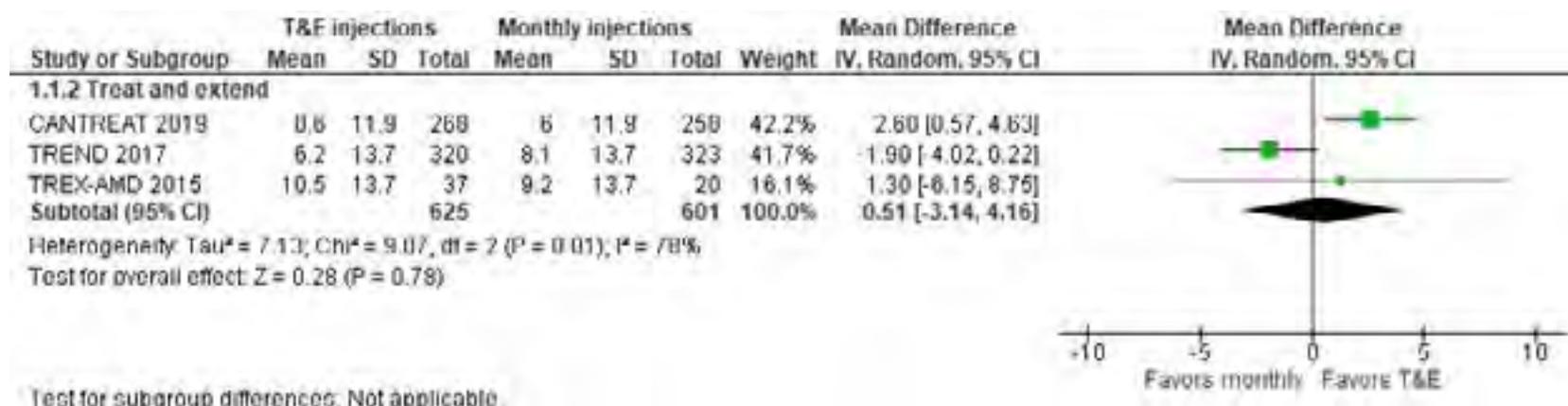
APPENDICE 1L.

FOREST PLOT DELLE ANALISI EFFETTUATE PER ESITO

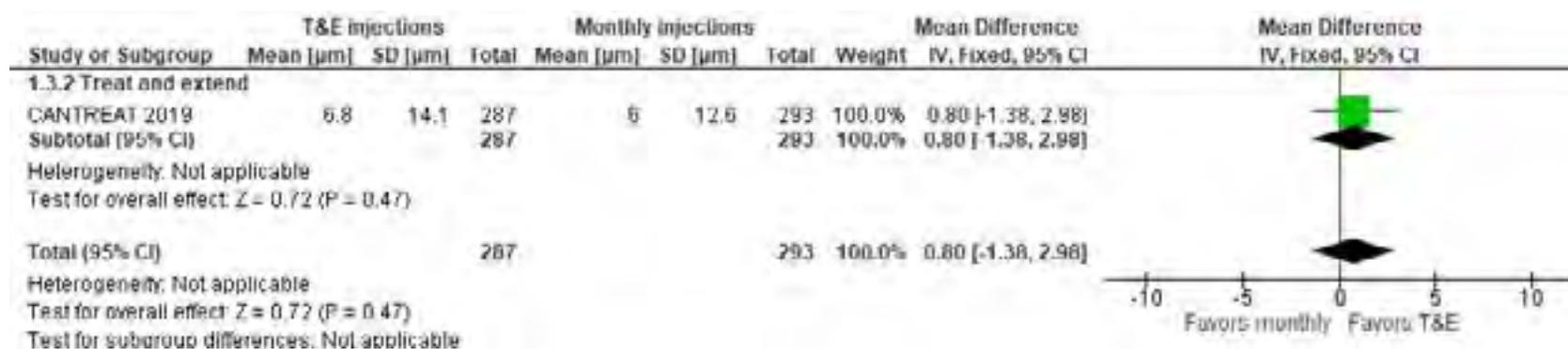
META-ANALISI

1. CONFRONTO: REGIME DI TRATTAMENTO T&E VS FISSO MENSILE (Li 2020, Rosemberg 2022).

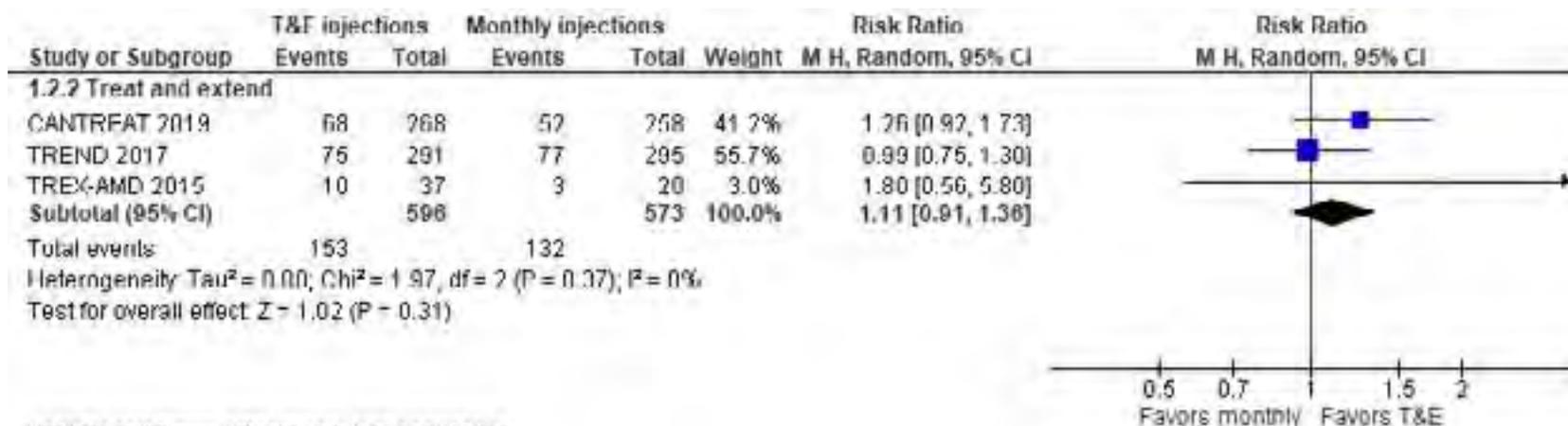
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno



Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 2 anni

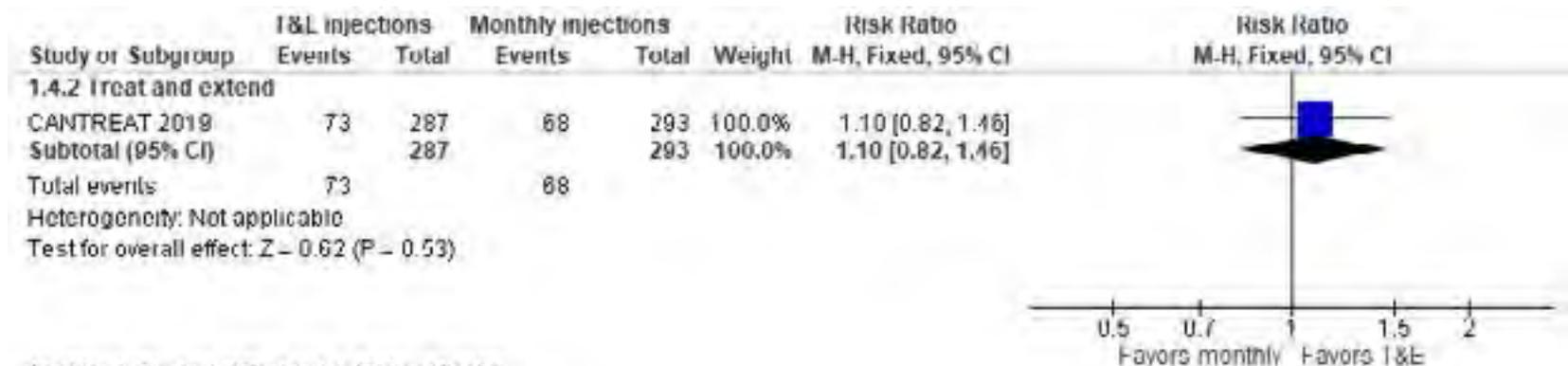


Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno



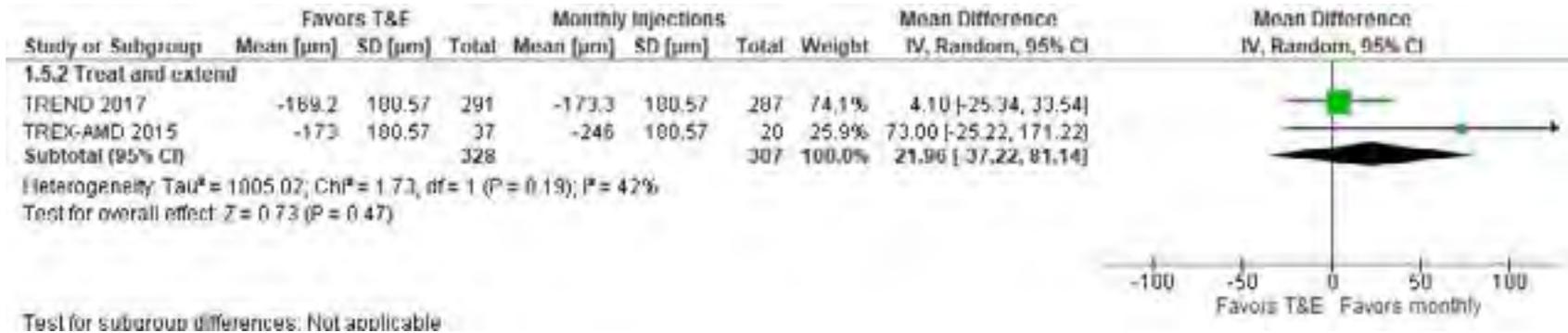
Test for subgroup differences: Not applicable

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 2 anni

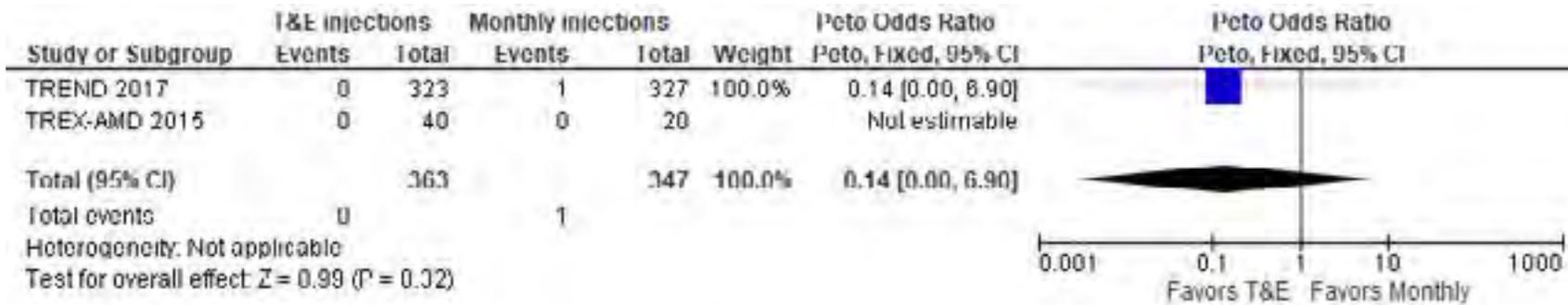


Test for subgroup differences: Not applicable

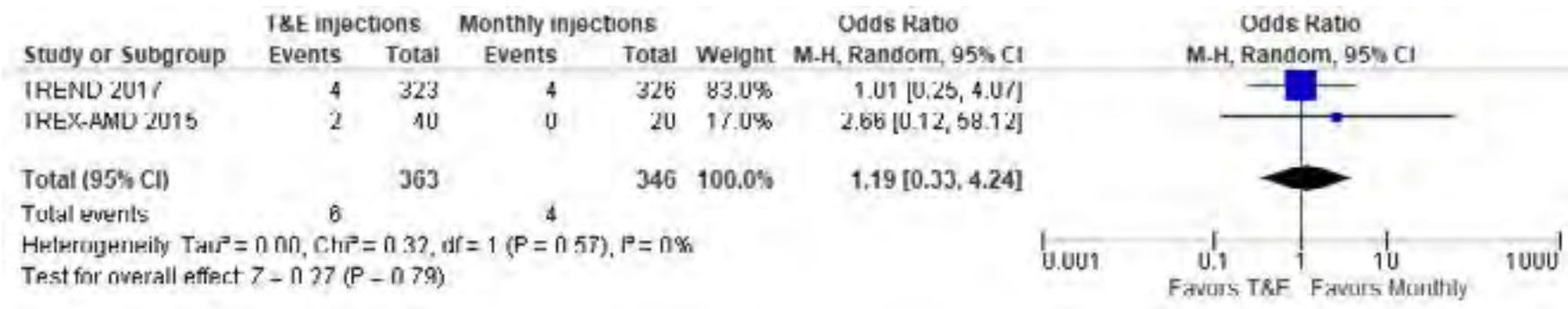
Variation of Central Retinal Thickness measured with OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up: 1 anno



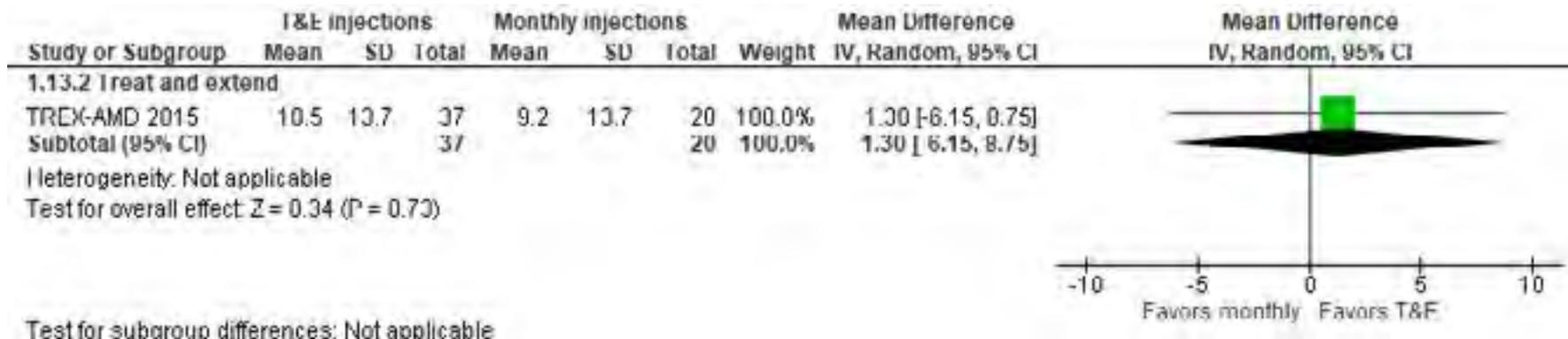
Endoftalmiti (al più lungo follow up: 1-2 anni) (Li 2020)



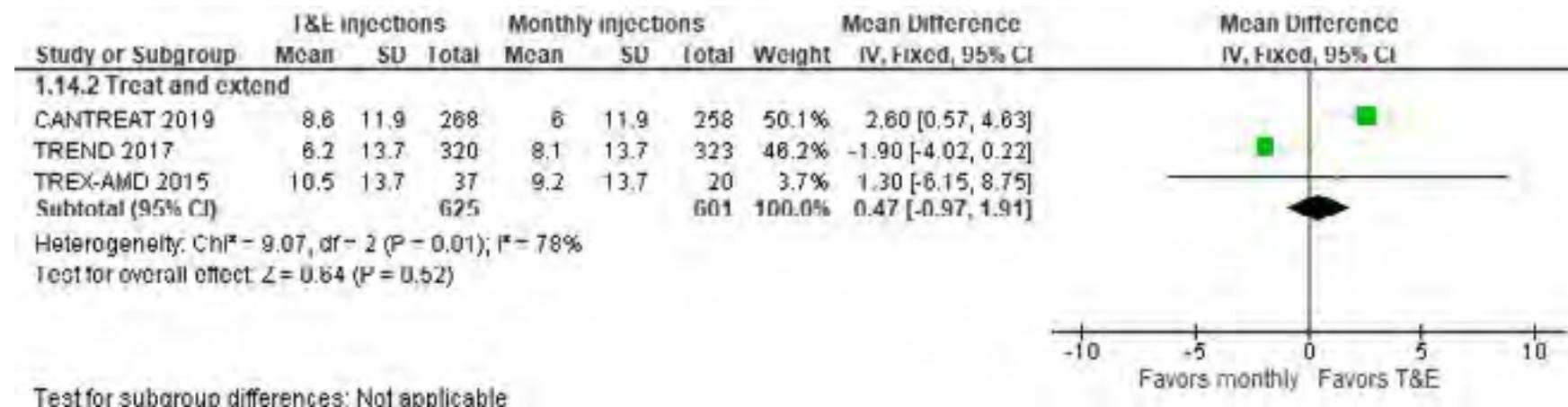
Eventi avversi sistemici seri (misurati al più lungo follow up 1 anno) (eventi) (Rosemberb 2022)



Analisi di sensibilità: esclusione degli studi ad alto rischio di bias_ Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale.



Analisi di sensibilità: esclusione degli studi ad alto rischio di bias_ Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno

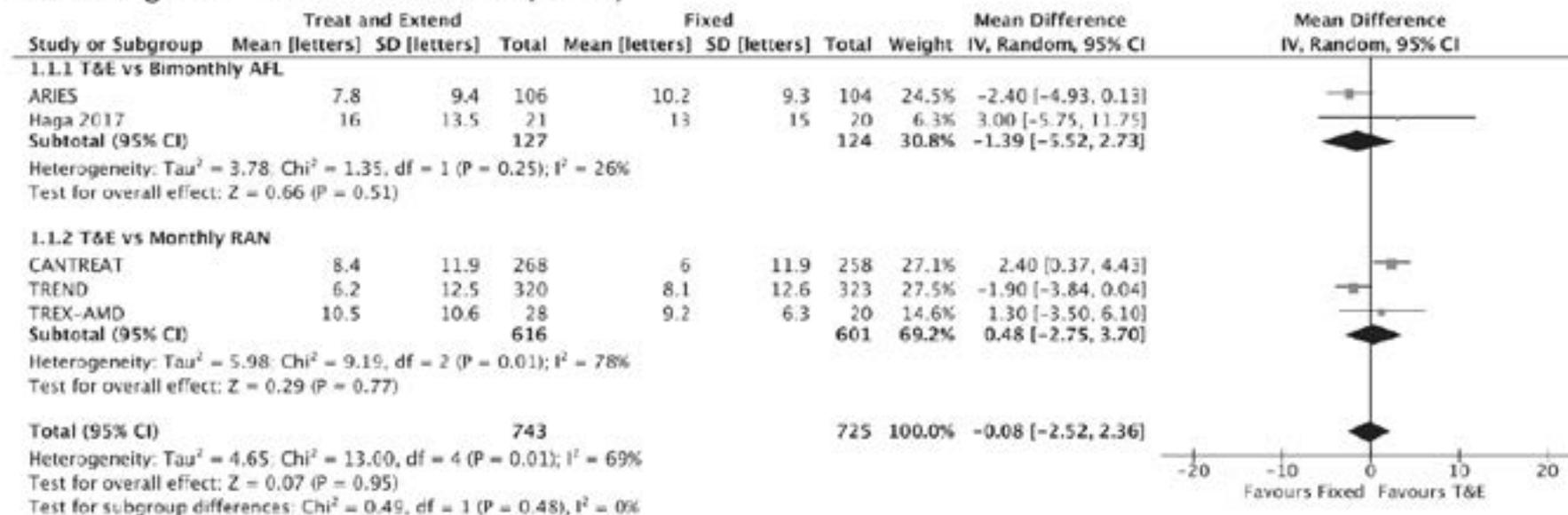


Qualità della vita: Lo studio TREND ha valutato la qualità della vita dei pazienti tramite il questionario VFQ-25 e ha riscontrato, su una scala di 100 punti, un aumento medio di 2,3 punti (DS 13,93) e 4 punti (DS 13,72) dopo 12 mesi di regime T&E e regime mensile fisso con ranibizumab, rispettivamente (Rosemberg 2022).

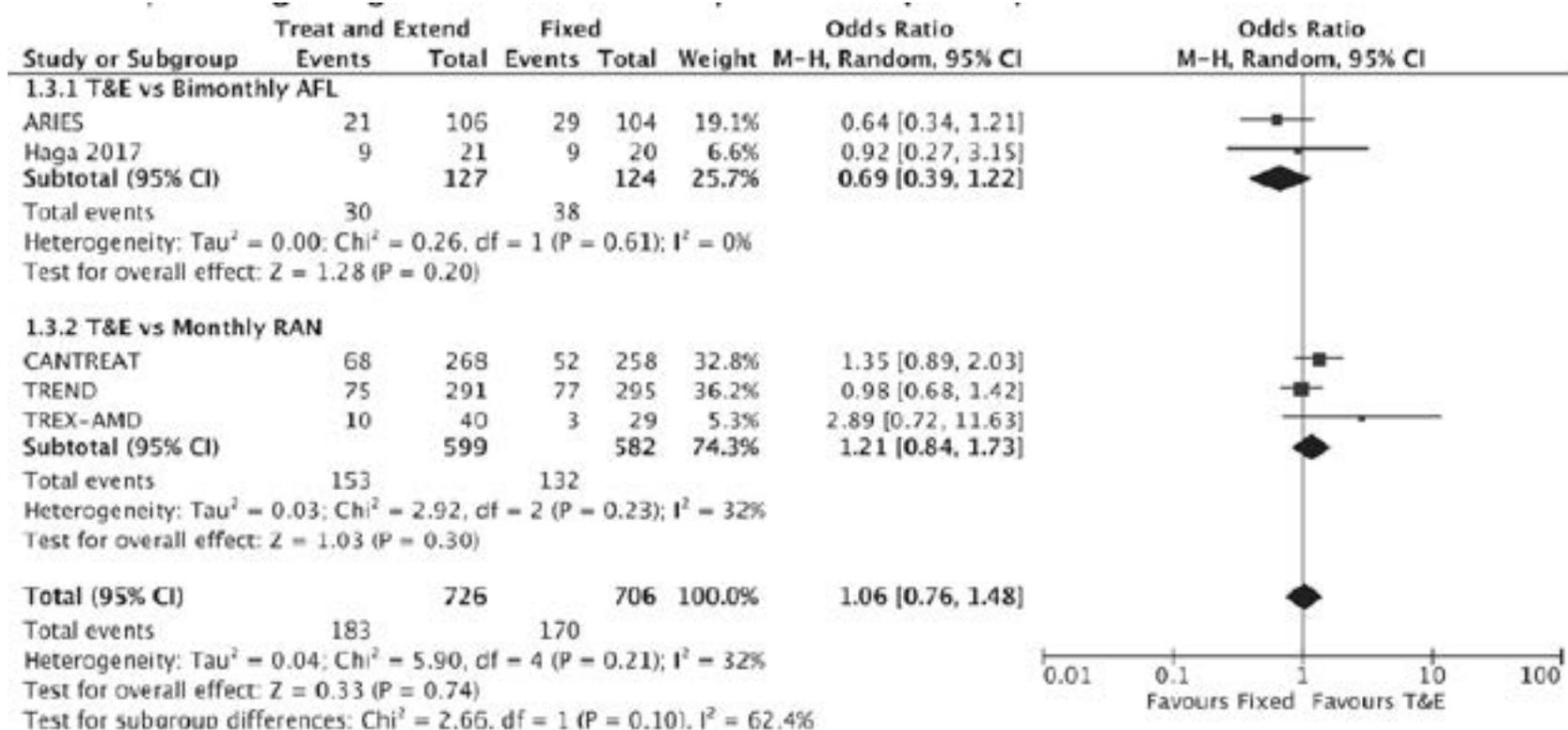
2. CONFRONTO: REGIME DI TRATTAMENTO T&E VS FISSO BIMESTRALE (Rosemberg 2022).

Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno

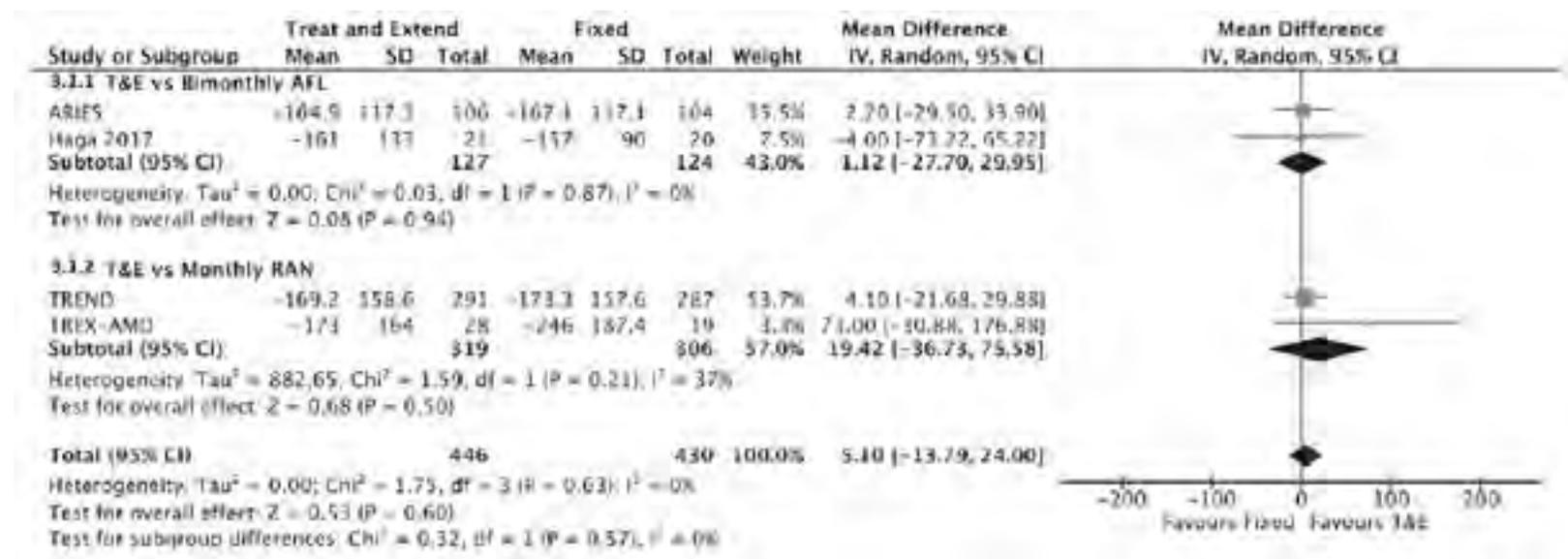
1.1 – Change in baseline VA at month 12 (ETDRS)



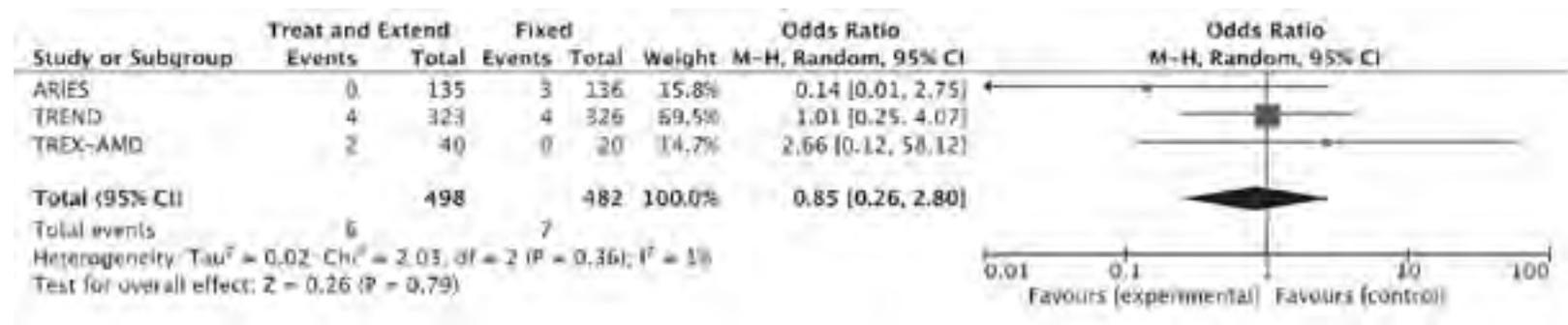
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno



Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:1 anno



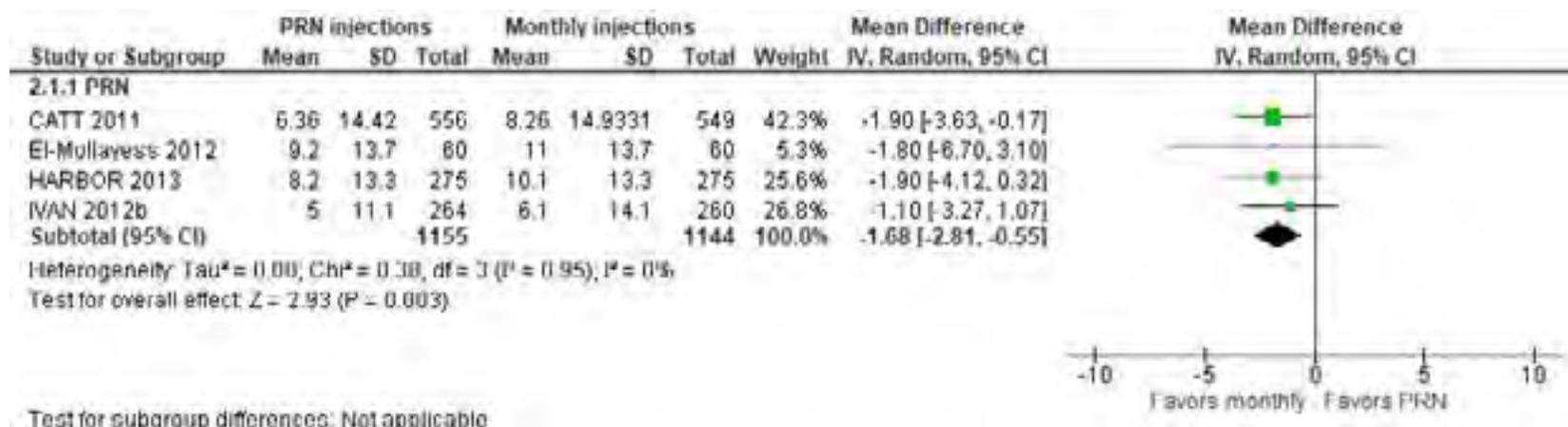
Eventi avversi oculari gravi (T&E vs fissi in generale: mensile +bimestrale)



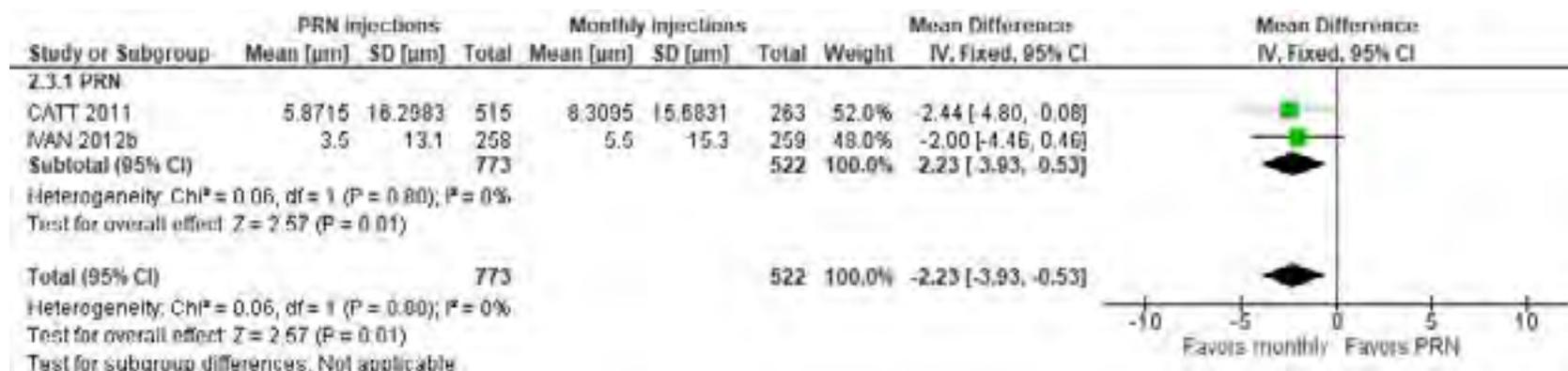
Eventi avversi oculari: Nello studio ARIES non è stato registrato alcun evento avverso oculare nel gruppo di pazienti sottoposti al regime di trattamento T&E, mentre nel gruppo sottoposto a regime fisso con aflibercept (2q8) è stata riportata una percentuale del 2,2%. Non sono stati riportati dati di sicurezza nell'RCT condotto da Haga et al.

3. CONFRONTO: REGIME DI TRATTAMENTO PNR VS FISSO MENSILE (Li 2020)

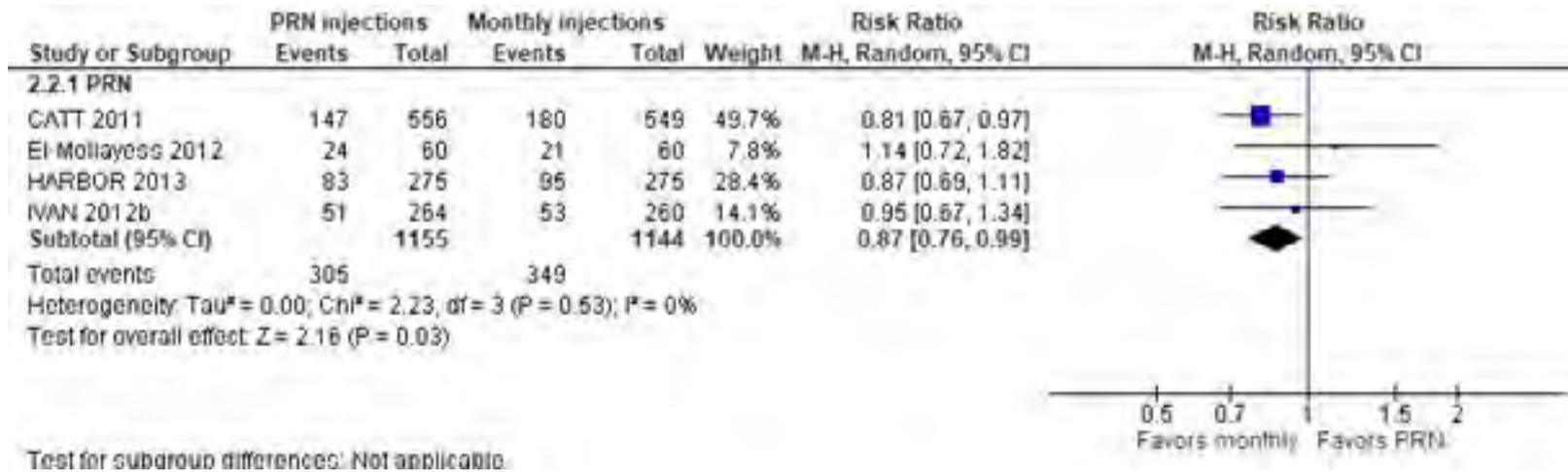
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno



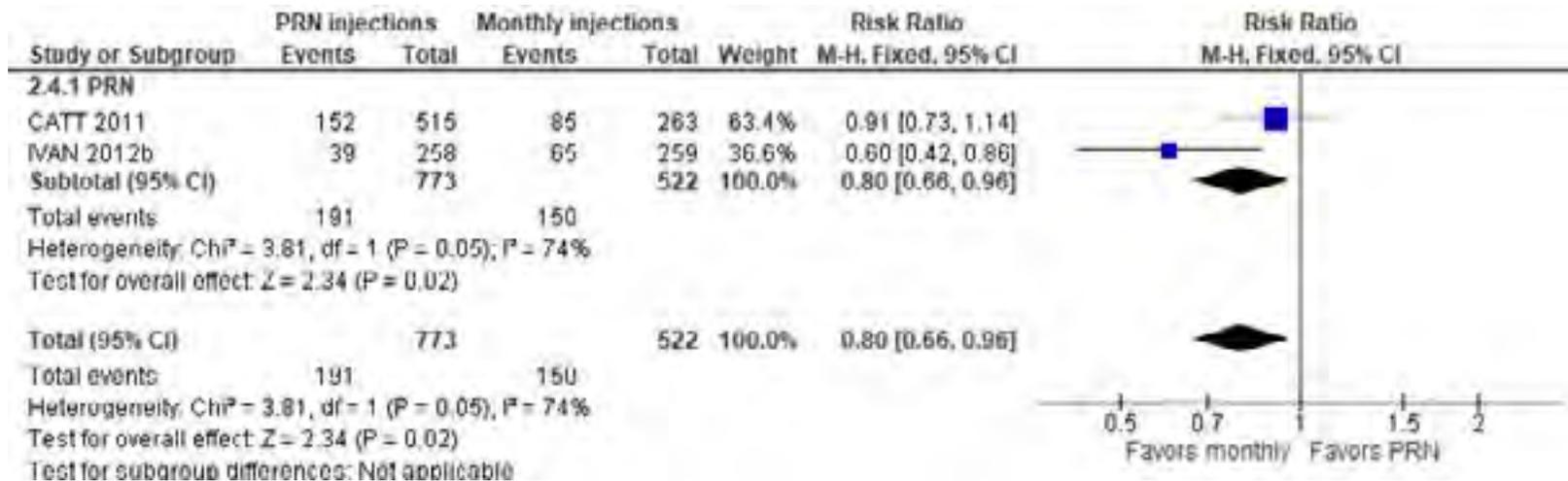
Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 2 anni



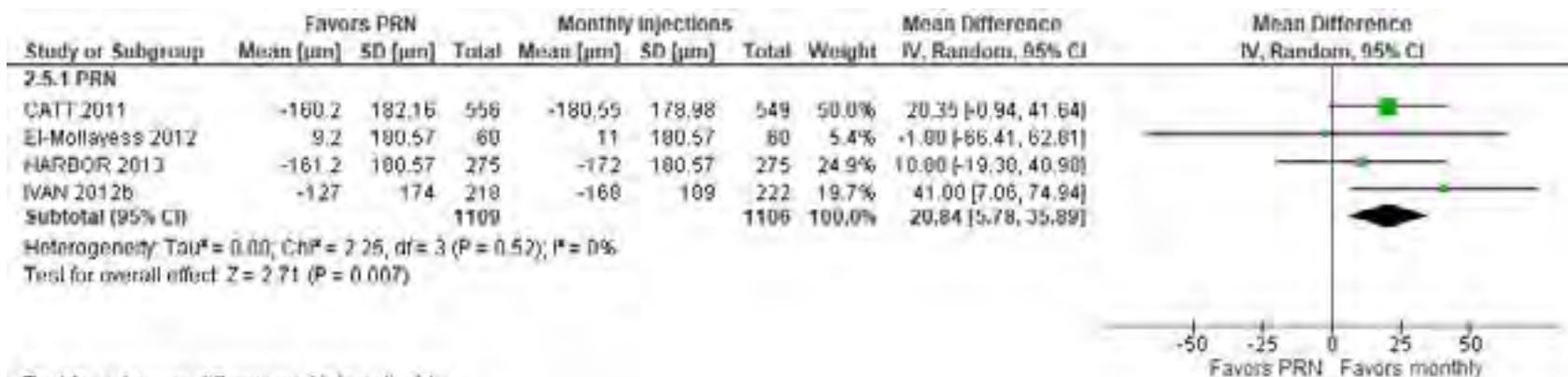
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno



Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 2 anni

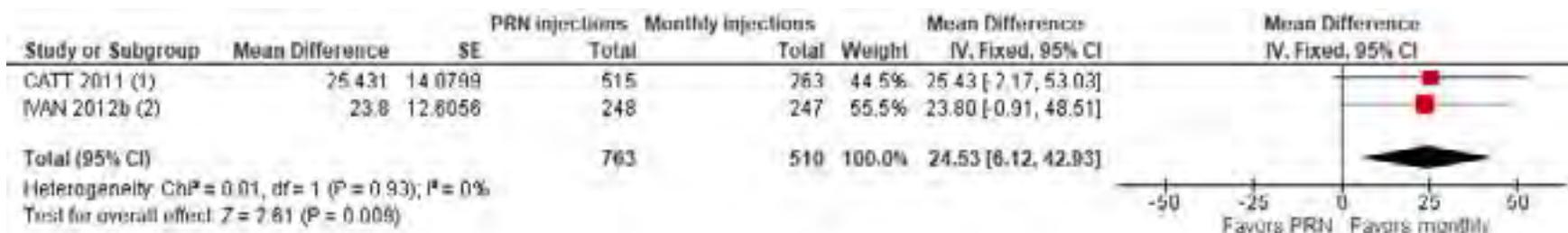


Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:1 anno



Test for subgroup differences: Not applicable

Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:2 anni

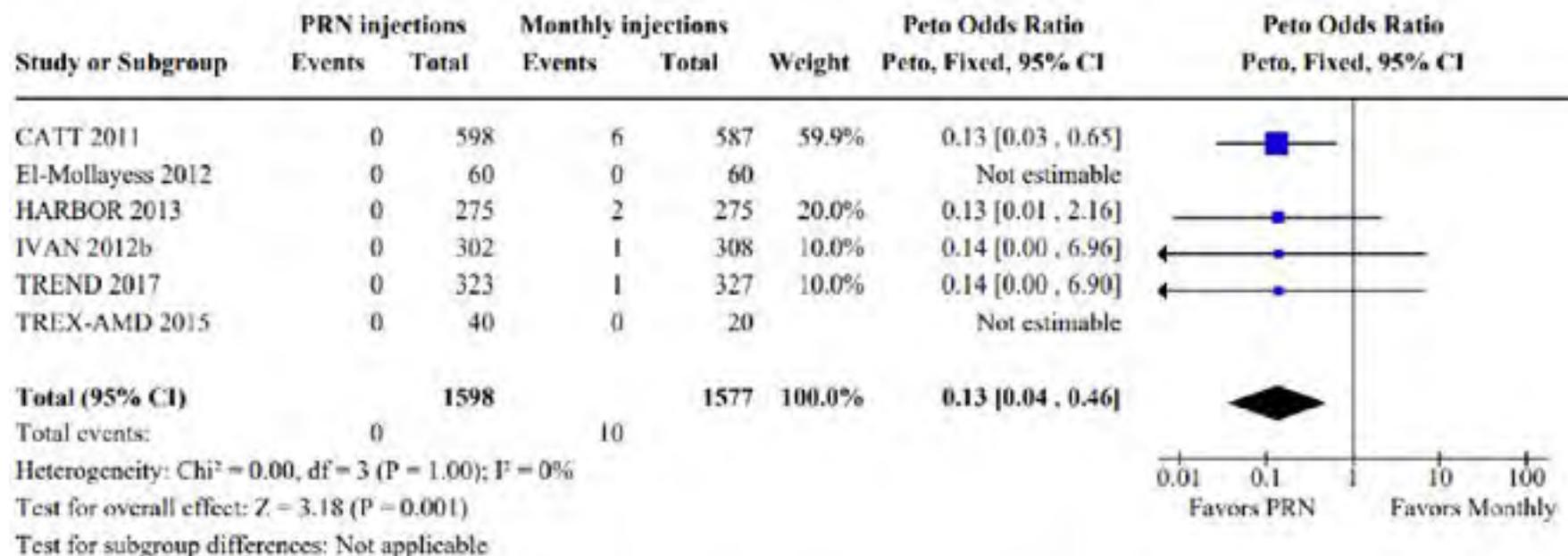


Footnotes

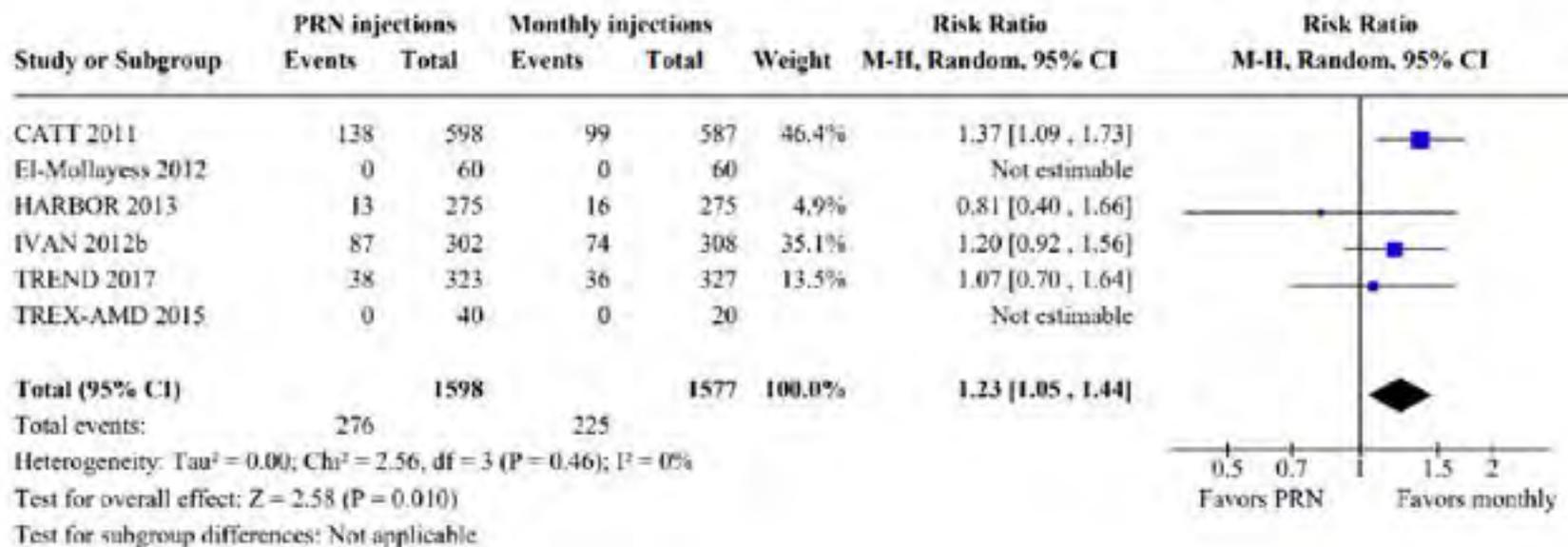
(1) Reported as mean change

(2) Reported as mean value

Endoftalmiti (al più lungo follow up 1-2 anni)



Eventi avversi sistemici seri (al più lungo follow up 1-2 anni)



Nessuna differenza tra i regimi per l'esito mortalità (al più lungo follow up 1-2 anni) (Li 2020) (RR 1.11, IC 95% 0,55 - 2,23; 7 RCT, 3701 partecipanti; I² = 47%); (Li 2020)

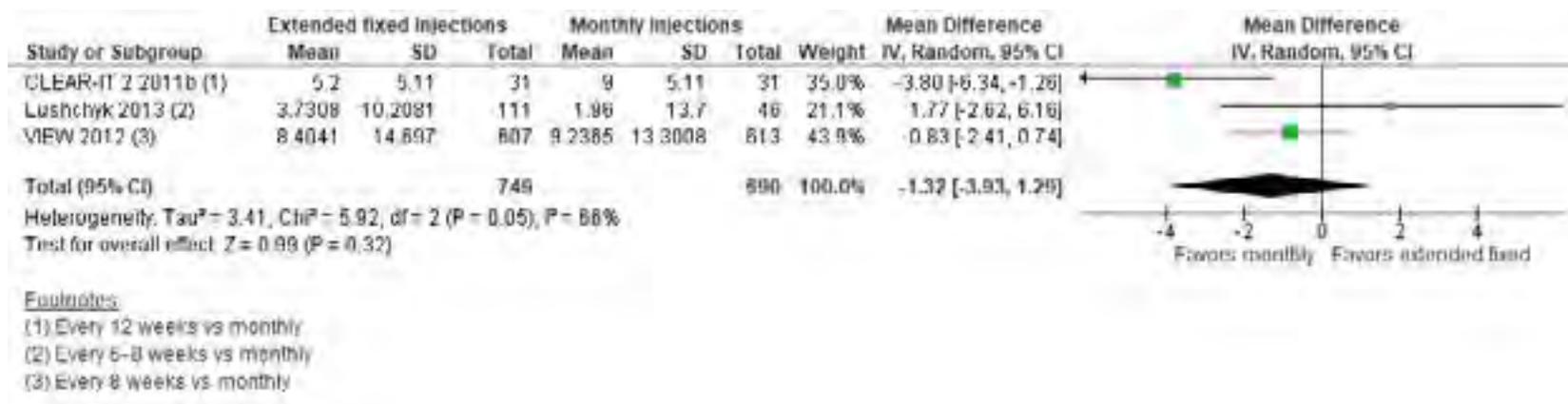
Nessuna differenza tra i regimi per l'esito eventi tromboembolici arteriosi (al più lungo follow up 1-2 anni) (RR 0.97, IC 95% 0,44-. 2,13; 6 prove, 3175 partecipanti; I² = 56%) (Li 2020)

Qualità della vita_Change in QoL scores (più elevato è meglio è); Follow-up: 1 anno

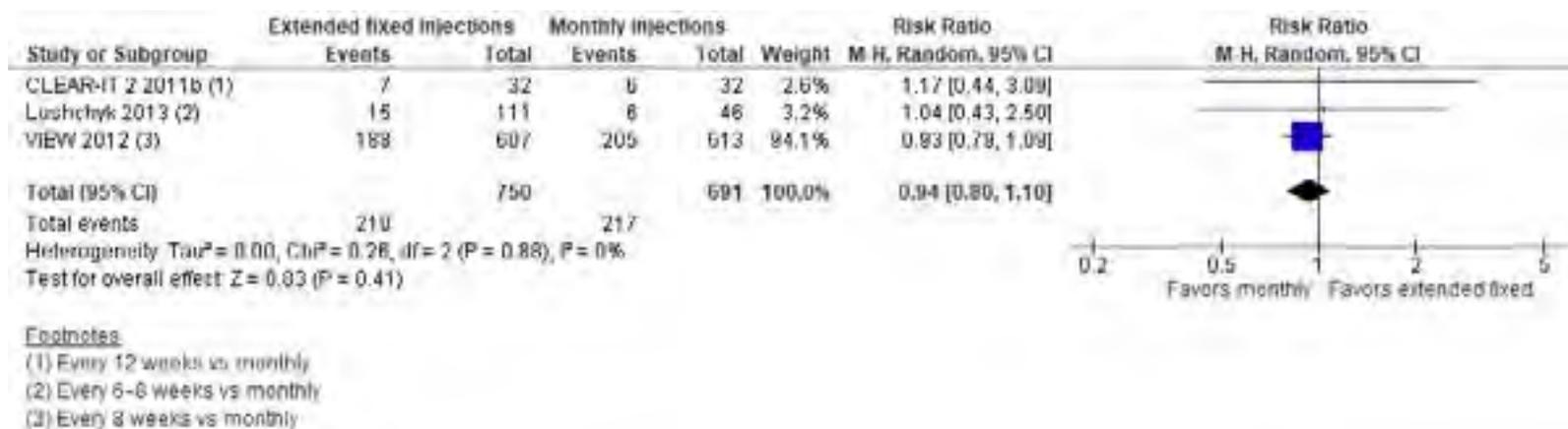
N=498 (1 RCT): dati non estraibili. Gli autori riportano come le misure al QoL (median EuroQoL EQ-5D) non differivano significativamente tra un regime di trattamento mensile rispetto a quello PRN a 1 anno.

4. CONFRONTO: EXTENDED-FIXED (ogni 2 o 3 mesi) VERSUS REGIME DI TRATTAMENTO MENSILE (Li 2020)

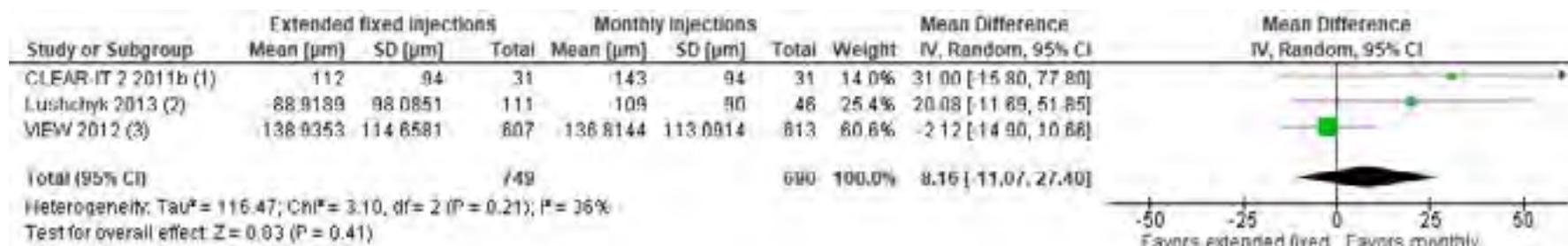
Funzione visiva -misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity). Follow up: 1 anno



Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno



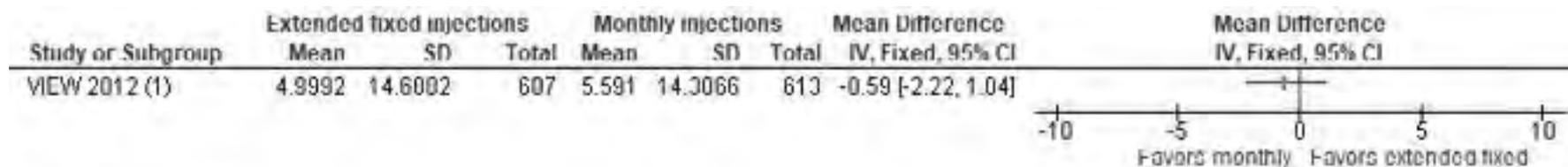
Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:1 anno



Footnotes

- (1) Every 12 weeks vs monthly
- (2) Every 8-8 weeks vs monthly
- (3) Every 8 weeks vs monthly

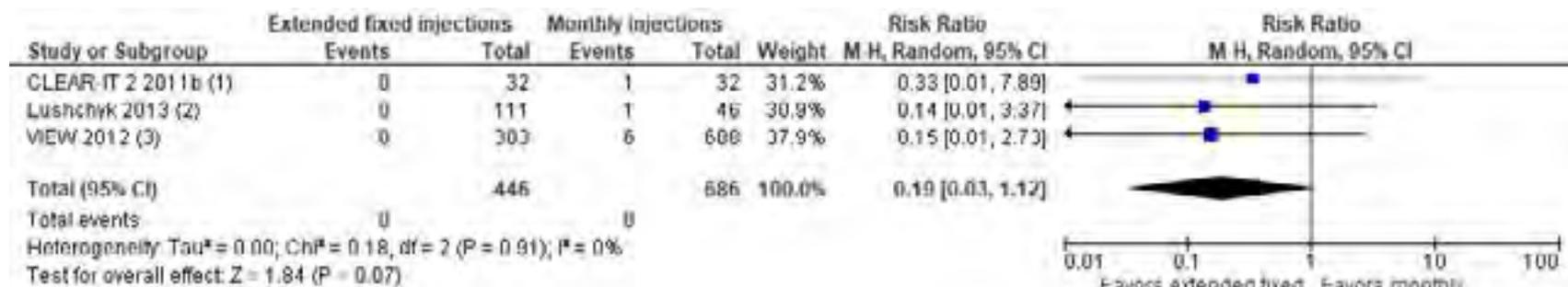
Variazione della qualità della vita (Mean change in quality of life scores). Follow-up: 1anno



Footnotes

- (1) NEI VFQ 25 score

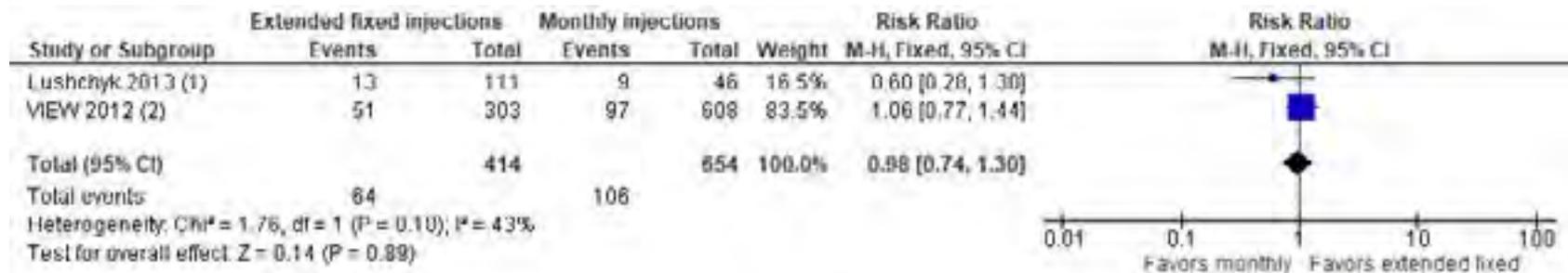
Endoftalmiti misurate al più lungo follow up: 1-2 anni



Footnotes

- (1) Every 12 weeks vs monthly
- (2) Every 6-8 weeks vs monthly
- (3) Every 8 weeks vs monthly

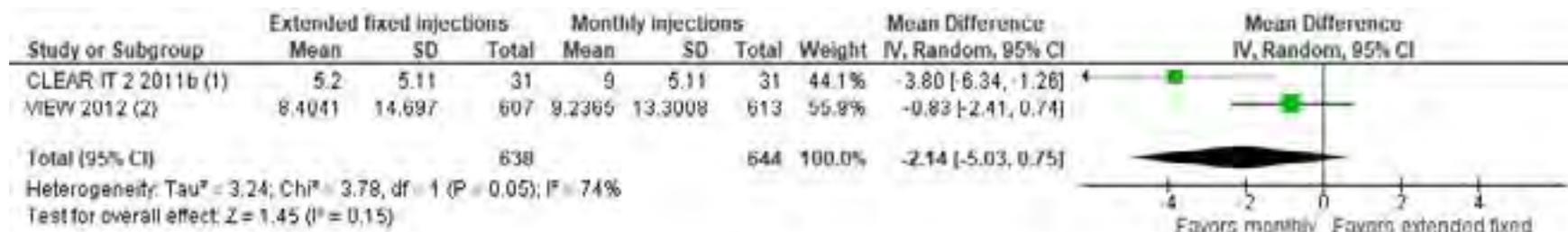
Eventi avversi sistemici gravi misurati al più lungo follow up: 1-2 anni



Footnotes

- (1) Every 6-8 weeks vs monthly
- (2) Every 8 weeks vs monthly

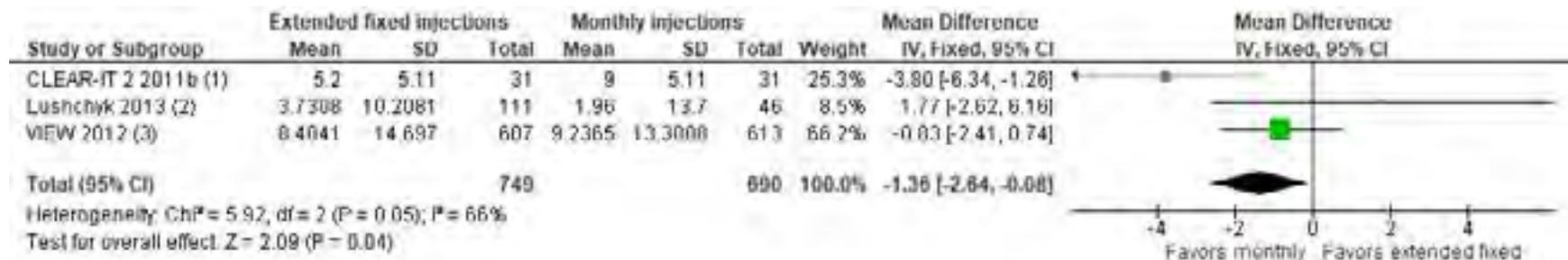
Analisi di sensibilità escludendo gli studi ad alto rischio di bias: Funzione visiva -misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity). Follow up: 1 anno



Footnotes

- (1) Every 12 weeks vs monthly
- (2) Every 8 weeks vs monthly

Analisi di sensibilità utilizzando gli effetti fissi: Funzione visiva -misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity). Follow up: 1 anno



Footnotes

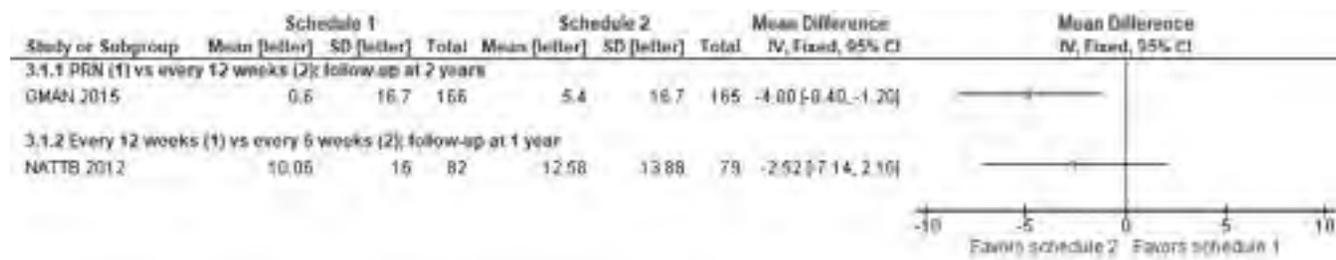
- (1) Every 12 weeks vs monthly
- (2) Every 8-8 weeks vs monthly
- (3) Every 8 weeks vs monthly

5. CONFRONTO: PRN O EXTENDED-FIXED VS ALTRI INIEZIONI A REGIME DI TRATTAMENTO “EXTENDED-FIXED” (Li 2020)

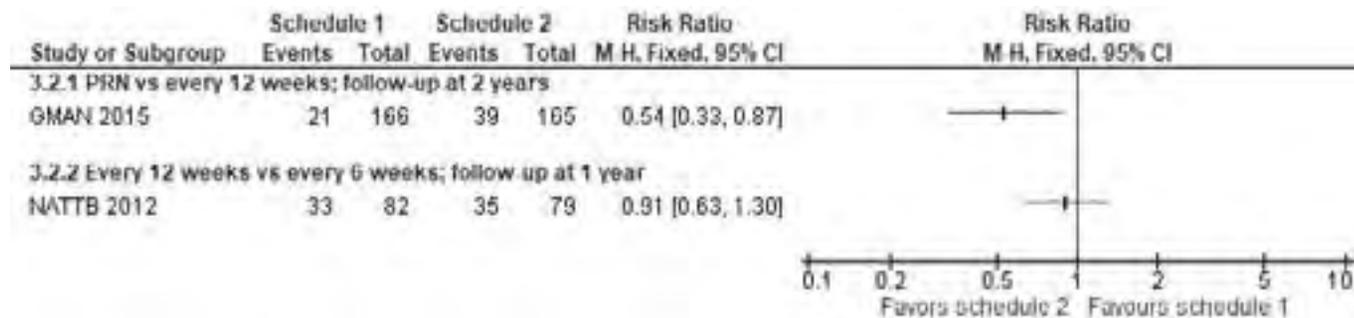
Nello studio **GMAN**, il BCVA medio era significativamente migliore nel gruppo a dosaggio “extended-fixed” rispetto al gruppo PRN (MD 4.8 lettere, IC 95% da 1.2 a 8.3;) e migliore per l’esito guadagno di 15 o più lettere (RR 0.54, IC 95% da 0.33 a 0.87).

Nello studio **NATTB 2012**, non c'erano differenze nel BCVA tra i due regimi a 48 settimane (MD -2.52 lettere, 95% CI -7.14 to 2.10) così come simile era la percentuale di partecipanti che hanno ottenuto un miglioramento dell’acuità visiva corretta di almeno 15 lettere.

Funzione visiva -misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity). Follow up: 1 -2 anni

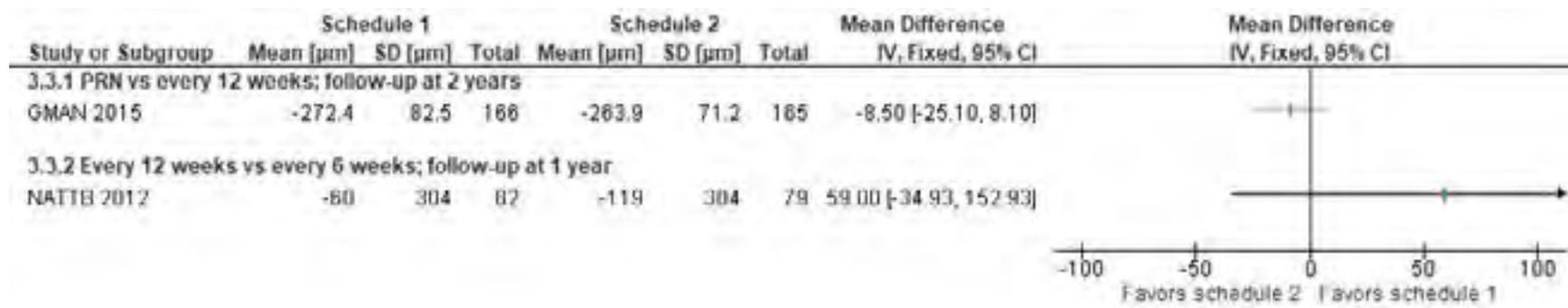


Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell’acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1-2 anni



Gli studi GMAN 2015 e NATTB 2012 hanno fornito dati sulla variazione media della CRT tra gruppi a due anni (GMAN 2015) e a un anno (NATTB 2012) non evidenziando differenze tra i gruppi a confronto.

Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (μm)) Follow up:1 anno



Eventi avversi

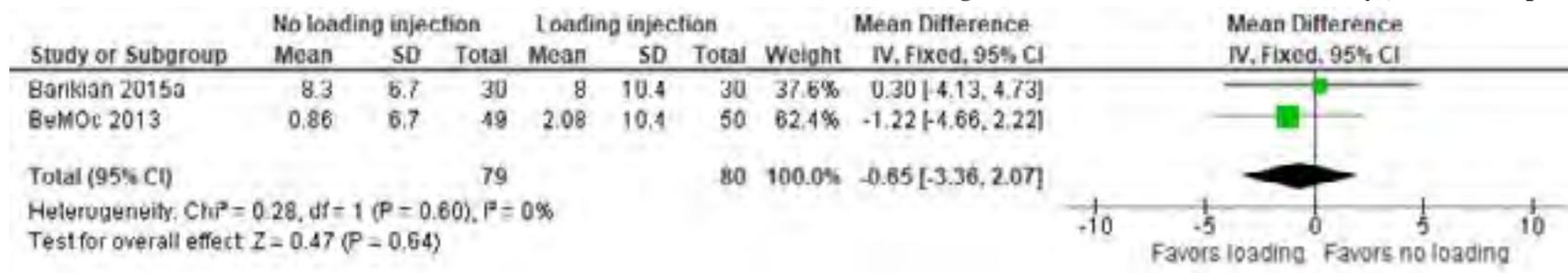
Il numero totale di eventi avversi sistemici gravi è stato di 19 eventi nel gruppo a dosaggio “fisso esteso” e 26 nel braccio PRN in GMAN 2015. In questo studio non ci sono state segnalazioni di endoftalmite. Gli autori dello studio NATTB 2012 non hanno riportato eventi avversi gravi e non hanno riportato alcun caso di endoftalmite nelle 48 settimane. Per la scarsità dei dati gli non è stata effettuata la meta-analisi.

Qualità della vita:

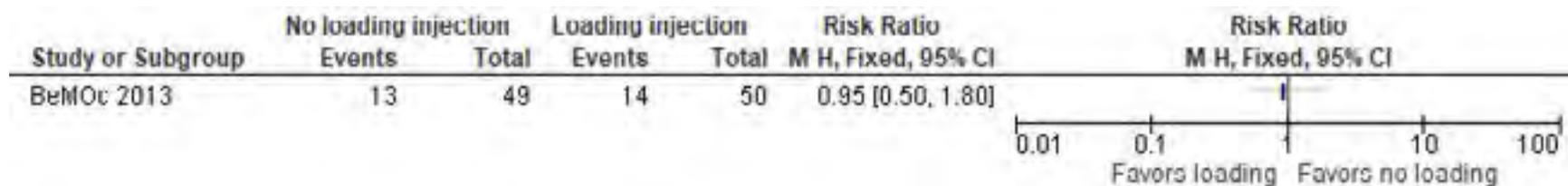
Nessuno studio ha riportato i dati sulla qualità della vita.

6. CONFRONTO: NESSUNA DOSE DI CARICO VS DOSI DI CARICO

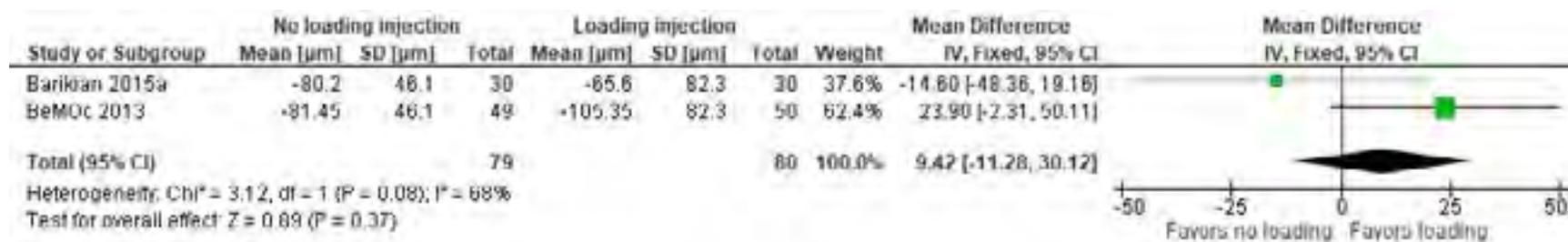
Funzione visiva: BCVA misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity); Follow up: 1 anno



Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno



Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)) Follow up:1 anno



Eventi avversi

L'incidenza di eventi avversi sistemici gravi è stata bassa in entrambi i trial. BeMOc 2013 ha riportato un solo evento grave di ischemia miocardica che si è verificata in un partecipante nel gruppo con dose da carico. Nello studio condotto da Barikian 2015 non si sono verificati eventi avversi gravi. Nello studio BeMOc 2013 non si sono verificati eventi avversi oculari gravi.

Qualità della vita:

Nello studio BeMOc 2013 non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella variazione dei punteggi NEI VFQ-25 dal basale a 54 settimane in tutti i 12 domini della survey. Barikian 2015 non ha valutato la qualità della vita.

7. CONFRONTO: REGIME DI TRATTAMENTO T&E vs PRN (Rosemberg 2022: RCT + Osservazionali).

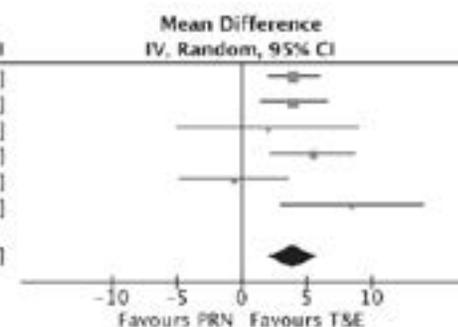
Funzione visiva -misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity). Follow up: 1 - 2 anni (RCT e Osservazionali)

2.1 – Change in baseline VA at month 12 (ETDRS)

Study or Subgroup	Treat and Extend			PRN Ranibizumab			Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean [letters]	SD [letters]	Total	Mean [letters]	SD [letters]	Total			
Augsberger 2019	9	7.6	99	5	10.6	278	29.7%	4.00 [2.05, 5.95]	
Aurell 2018	5.2	11.8	180	1.2	12.7	176	23.9%	4.00 [1.45, 6.55]	
Garweg 2017	2.7	16.6	39	0.7	19.5	68	5.9%	2.00 [-4.97, 8.97]	
Hatz 2016	9	8.5	70	3.5	11	70	18.4%	5.50 [2.24, 8.76]	
Lopez-Galves 2020	6.7	15	99	7.3	15.6	104	13.2%	-0.60 [-4.81, 3.61]	
Oubraham 2011	10.8	8.8	38	2.3	17.4	52	8.8%	8.50 [3.01, 13.99]	
Total (95% CI)			525			748	100.0%	3.95 [2.13, 5.77]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 1.90$; $\text{Chi}^2 = 8.29$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.14$); $I^2 = 40\%$

Test for overall effect: $Z = 4.26$ ($P < 0.0001$)

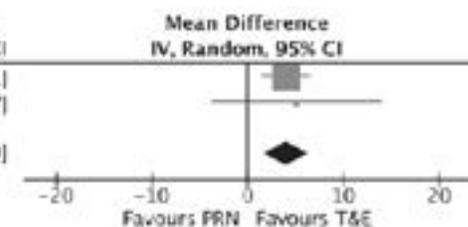


2.2 – Change in baseline VA at month 24 (ETDRS)

Study or Subgroup	Treat and Extend			PRN Ranibizumab			Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean [letters]	SD [letters]	Total	Mean [letters]	SD [letters]	Total			
Augsberger 2019	8.5	7.6	55	4.5	9.8	164	92.6%	4.00 [1.49, 6.51]	
Garweg 2017	1.43	17.95	30	-3.67	14.97	23	7.4%	-5.10 [-3.77, 13.97]	
Total (95% CI)			85			187	100.0%	4.08 [1.67, 6.49]	

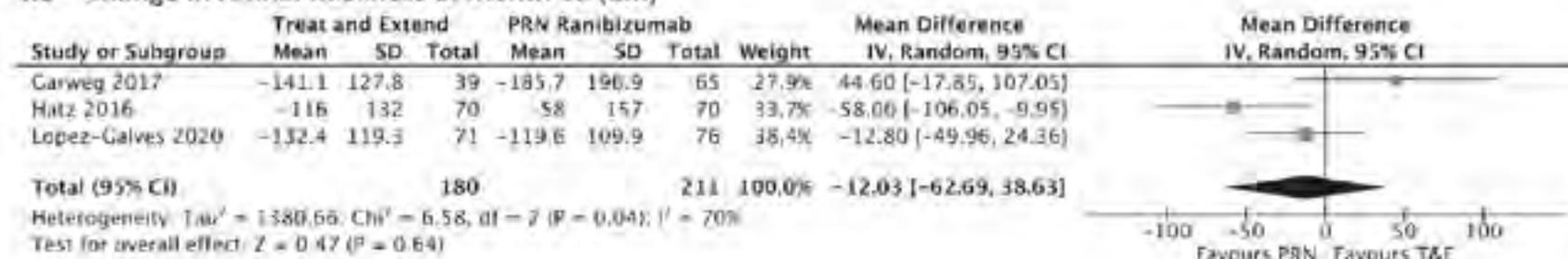
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.05$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.32$ ($P = 0.0009$)



Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (μm)). Follow up:1 anno (RCT e Osservazionali)

4.1 – Change in retinal thickness at month 12 (μm)



Eventi avversi gravi:

Uno studio RCT (Lopez-Galves et al) e due studi osservazionali (Hatz et al Oubraham et al.) hanno riportato il numero di eventi avversi oculari gravi in pazienti assegnati ai regimi T&E e PRN. Nello studio retrospettivo condotto da Hatz et. al., sono state osservate emorragie pericolose per la vista in 23 su 70 pazienti (32,9%) assegnati al regime di trattamento PRN e senza eventi oculari rilevati nella coorte sottoposta a regime T&E. Lo studio condotto da Oubraham, allo stesso modo, ha riportato lo sviluppo di una grave emorragia in due pazienti assegnati al trattamento con PRN, senza che siano stati registrati eventi oculari gravi tra quelli assegnati a T&E con ranibizumab. Nello studio di Lopez-Galves non è stato riportato il numero di eventi avversi oculari gravi.

Qualità della vita:

Lopez-Galvez (RCT) ha valutato la qualità della vita dal baseline attraverso la survey “VFL-25” e ha trovato un modesto miglioramento da 76.1 (SD 16.2) a 77.5 (SD 17.9) dopo 12 mesi di T&E a ranibizumab, e da 73.9 (SD 18.4) a 76.6 (SD 18.9) per quelli a regime PRN, misurati a con una simile scala a 100-punti. Questi risultati non sono statisticamente significativi. La meta-analisi non è stata effettuata poiché gli studi non hanno presentato allo stesso modo gli esiti riportati dai pazienti.

APPENDICE 1M
TABELLE DI EVIDENZA GRADE

1. CONFRONTO: T&E VS SOMMINISTRAZIONE MENSILE (Li 2020)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	T&E	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno

3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	625	601	-	MD 0.51 higher (3.14 lower to 4.16 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
--------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 2 anni

1 ¹	randomised trials	serious ^c	not serious ^d	not serious	not serious	none	287	293	-	MD 0.8 higher (1.38 lower to 2.98 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell’acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS); Follow up: 1 anno

3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	153/596 (25.7%)	132/573 (23.0%)	RR 1.11 (0.91 to 1.36)	25 more per 1.000 (from 21 fewer to 83 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
--------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell’acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS); Follow up: 2 anni

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	T&E	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹	randomised trials	serious ^c	not serious ^d	not serious	serious ^e	none	73/287 (25.4%)	68/293 (23.2%)	RR 1.10 (0.82 to 1.46)	23 more per 1.000 (from 42 fewer to 107 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:1 anno

2 ^{2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^f	none	328	307	-	MD 21.96 higher (37.22 lower to 81.14 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Endoftalmiti (al più lungo follow up: 1-2 anni) (Li 2020)

2 ^{2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^g	none	0/363 (0.0%)	1/347 (0.3%)	OR 0.14 (0.00 to 6.90)	2 fewer per 1.000 (from -- to 17 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Eventi avversi sistemici seri (misurati al più lungo follow up 1 anno) (eventi) (Rosemberb 2022)

2 ^{2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^g	none	6/363 (1.7%)	4/346 (1.2%)	OR 1.19 (0.33 to 4.24)	2 more per 1.000 (from 8 fewer to 37 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per potenziale rischio di bias: gli studi inclusi avevano più domini a rischio di bias non chiaro o 1 o più domini a rischio di bias alto
- b. Abbassato di 1 livello per $I^2=78\%$
- c. Abbassato di 1 livello per potenziale rischio di bias: lo studio è risultato ad alto rischio per performance bias e a rischio non chiaro per detection e attrition bias
- d. Non applicabile per un solo studio incluso nell'analisi
- e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto (n eventi < 300) e intervalli di confidenza che attraversano la linea del non effetto (RR=1)
- f. Abbassato di un livello per intervalli di confidenza molto ampi
- g. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto (n eventi < 100) e ampi intervalli di confidenza che attraversano la linea del non effetto (RR=1)

References

- 1.CANTREAT 2019; 2. TREX-AMD 2015; 3.TREND 2017

2. CONFRONTO: T&E VS SOMMINISTRAZIONE BIMESTRALE (Rosemberg 2022)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	T&E	bimonthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	127	124	-	MD 1.39 lower (5.52 lower to 2.73 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell’acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS); Follow up: 1 anno

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	30/127 (23.6%)	38/124 (30.6%)	OR 0.69 (0.39 to 1.22)	73 fewer per 1.000 (from 159 fewer to 44 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	-------------	----------

Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:1 anno

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	T&E	bimonthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	127	124	-	MD 1.12 higher (27.7 lower to 29.95 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

Eventi avversi oculari gravi (T&E vs fissi in generale: mensile +bimestrale)

3 ^{2,3,4}	randomised trials	serious	not serious	serious ^d	serious ^c	none	6/498 (1.2%)	7/482 (1.5%)	OR 0.85 (0.26 to 2.80)	2 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 25 more)	⊕○○○ Very low	
--------------------	-------------------	---------	-------------	----------------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	--

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **OR:** odds ratio

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello poiché entrambi gli studi sono stati giudicati ad alto rischio di performance bias e uno di selective reporting
- b. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di partecipanti (<400)
- c. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<100) e intervalli di confidenza ampi che attraversano la linea del non effetto (RR=1)
- d. Abbassato di un livello per indirectness in quanto nell'analisi è compreso il regime di trattamento fisso, mensile e bimestrale insieme

References

1. HAGA 2017; 2. ARIES 2020; 3. TREX-AMD 2015; 4. TREND 2017

3. CONFRONTO: PRN VS SOMMINISTRAZIONE MENSILE (Li 2020)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	As needed (PRN)	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 1 anno

4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1155	1144	-	MD 1.68 lower (2.81 lower to 0.55 lower)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	--	---------------	----------

Funzione visiva: BCVA “best-corrected visual acuity” misurata in lettere ETDRS e analizzata come variazione media della BCVA dal basale. Follow up: 2 anni

2 ^{1,4}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	773	522	-	MD 2.23 lower (3.93 lower to 0.53 lower)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	---------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell’acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 1 anno

4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	305/1155 (26.4%)	349/1144 (30.5%)	RR 0.87 (0.76 to 0.99)	40 fewer per 1.000 (from 73 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	---------------	----------

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	As needed (PRN)	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (Gain ≥ 15 letters visual acuity). Follow up: 2 anni

2 ^{1,4}	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	191/773 (24.7%)	150/522 (28.7%)	RR 0.80 (0.66 to 0.96)	57 fewer per 1.000 (from 98 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------	---	-------------	----------

Variatione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (μm)). Follow up:1 anno

4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1109	1106	-	MD 20.84 higher (5.78 higher to 35.89 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	--	------------------	----------

Variatione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (μm)). Follow up:2 anni

2 ^{1,4}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	763	510	-	MD 24.53 higher (6.12 higher to 42.93 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Endoftalmiti (al più lungo follow up 1-2 anni)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	As needed (PRN)	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
6 ^{1,2,3,4,5,6}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	0/1598 (0.0%)	10/1577 (0.6%)	OR 0.13 (0.04 to 0.49)	6 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

Eventi avversi sistemici seri (al più lungo follow up 1-2 anni)

6 ^{1,2,3,4,5,6}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	276/1598 (17.3%)	225/1577 (14.3%)	RR 1.23 (1.05 to 1.44)	33 more per 1.000 (from 7 more to 63 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
--------------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Morte (al più lungo follow up 1-2 anni)

7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	randomised trials	serious ^a	serious ^c	not serious	serious ^d	none	44/1866 (2.4%)	34/1835 (1.9%)	RR 1.11 (0.55 to 2.23)	2 more per 1.000 (from 8 fewer to 23 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
----------------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

Eventi tromboembolici arteriosi (a più lungo follow up 1-2 anni)

6 ^{1,2,3,4,5,6}	randomised trials	serious ^a	serious ^e	not serious	serious ^d	none	40/1598 (2.5%)	37/1577 (2.3%)	RR 0.97 (0.44 to 2.13)	1 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 27 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
--------------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Qualita' della vita_Change in QoL scores (più elevato è meglio è); Follow-up: 1 anno

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	As needed (PRN)	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^f	not serious	not serious	none	N=498 (1 RCT): dati non estraibili. Gli autori riportano come le misure al QoL (median EuroQoL EQ-5D) non differivano significativamente tra un regime di trattamento mensile rispetto a quello PRN a 1 anno.				⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **OR:** odds ratio; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per potenziale rischio di bias: più della metà degli studi era a rischio non chiaro o a rischio alto
- b. Abbassato di 1 per Inconsistenza: I²=74%
- c. Abbassato di 1 per Inconsistenza: I²=47%
- d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto (basso numero di eventi <100) e intervalli di confidenza ampi che attraversano la linea del non effetto (RR=1)
- e. Abbassato di 1 per Inconsistenza: I²=56%
- f. Non applicabile per presenza di un solo studio

References

- 1.2012b, IVAN. .
- 2.2013, HARBOR. .
- 3.2012, El-Mollayess. .

4.2011, CATT. .

5.2015, TREX-AMD. .

6.2017, TREND.

7. CANTREAT 2019

4. CONFRONTO: EXTENDED FIXED VS MENSILE (Li 2020)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Extended-fixed	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva -misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity). Follow up: 1 anno

3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	749	690	-	MD 1.32 lower (3.93 lower to 1.29 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
--------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS). Follow up: 1 anno

3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	210/750 (28.0%)	217/691 (31.4%)	RR 0.94 (0.80 to 1.10)	19 fewer per 1.000 (from 63 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
--------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------	--	------------------	----------

Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)). Follow up:1 anno

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Extended-fixed	monthly injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	749	690	-	MD 8.16 higher (11.07 lower to 27.4 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

Variazione della qualità della vita (Mean change in quality of life scores). Follow-up: 1anno

1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	607	613	-	MD 0.59 lower (2.22 lower to 1.04 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Endoftalmiti misurate al più lungo follow up: 1-2 anni

3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	0/446 (0.0%)	8/686 (1.2%)	RR 0.19 (0.03 to 1.12)	9 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
--------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Eventi avversi sistemici gravi misurati al più lungo follow up: 1-2 anni

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	64/414 (15.5%)	106/654 (16.2%)	RR 0.98 (0.74 to 1.30)	3 fewer per 1.000 (from 42 fewer to 49 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	--	-------------	----------

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per potenziale rischio di bias: più della metà degli studi era a rischio non chiaro o a rischio alto
- b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza
- c. Abbassato di 1 livello per OIS non raggiunto e ampi intervalli di confidenza che attraversano la linea del non effetto (RR=1)

References

1. VIEW 2012; 2.Lushchyk 2013; 3.CLEAR-IT 2011

Follow up a 2 anni

I risultati non erano disponibili a 2 anni di follow up

5. CONFRONTO: PRN o EXTENDED- FIXED VS ALTRO EXTENDED- FIXED (Li 2020)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	As needed (PRN) or extended-fixed	other extended-fixed injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PRN (1) vs OGNI 12 SETTIMANE: Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline) (Mean change in best-corrected visual acuity) - Follow-up 2 anni

1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	166	165	-	MD 4.8 lower (8.4 lower to 1.2 lower)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

OGNI 12 SETTIMANE (1) vs OGNI 6 SETTIMANE(2); Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline) (Mean change in best-corrected visual acuity); Follow-up: 1anno

1 ²	randomised trials	not serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	82	79	-	MD 2.52 lower (7.14 lower to 2.1 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----------------	-------------------	--------------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	---	------------------	----------

PRN vs OGNI 12 SETTIMANE; Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) ; Follow-up: 2 anni

1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^f	none	21/166 (12.7%)	39/165 (23.6%)	RR 0.54 (0.33 to 0.87)	109 fewer per 1,000 (from 158 fewer to 31 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	-------------------------------	---	-------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	As needed (PRN) or extended-fixed	other extended-fixed injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

OGNI 12 SETTIMANE vs OGNI 6 SETTIMANE : Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS); Ogni 12 settimane vs ogni 6 settimane; Follow-up: 1 anno

1 ²	randomised trials	serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	33/82 (40.2%)	35/79 (44.3%)	RR 0.91 (0.63 to 1.30)	40 fewer per 1.000 (from 164 fewer to 133 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	-------------------------------	--	-------------	----------

PRN vs OGNI 12 SETTIMANE: variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change in central retinal thickness) - Follow-up 2 anni

1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	166	165	-	MD 8.5 lower (25.1 lower to 8.1 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

OGNI 12 SETTIMANE vs OGNI 6 SETTIMANE: Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change in central retinal thickness) - Follow-up 1 anno

1 ²	randomised trials	serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	82	79	-	MD 59 higher (34.93 lower to 152.93 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias poiché lo studio è stato giudicato a rischio alto per performance bias
- b. Non applicabile per 1 solo studio incluso nell'analisi
- c. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di partecipanti (<400)
- d. Abbassato di 1 livello per potenziale rischio di bias poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per selection ed attrition bias e a rischio alto per performance bias
- e. Abbassato di 1 livello per imprecisione per ampi intervalli di confidenza e basso numero di partecipanti (<400)
- f. Abbassato di 1 livello per imprecisione per OIS non raggiunto
- g. Abbassato di 1 livello per imprecisione per OIS non raggiunto e per ampi intervalli di confidenza che attraversano la linea del non effetto (RR=1)

References

1. GMAN 2015; 2. NATTB 2012.

6. CONFRONTO: DOSE DI CARICO VS NO (Li 2020)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No loading	loading injections	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: BCVA misurata come variazione dal baseline (Mean change in best-corrected visual acuity); Follow up: 1 anno

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	79	80	-	MD 0.65 lower (3.36 lower to 2.07 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	---	-------------	----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS); Follow up: 1 anno

1 ¹	randomised trials	serious ^{a,c}	not serious ^d	not serious	serious ^e	none	13/49 (26.5%)	14/50 (28.0%)	RR 0.95 (0.50 to 1.80)	14 fewer per 1.000 (from 140 fewer to 224 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-------------------	------------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Variazione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm)) Follow up: 1 anno

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^a	serious ^f	not serious	serious ^b	none	79	80	-	MD 9.42 higher (11.28 lower to 30.12 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	------------------	----------

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias poiché entrambi gli studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per tutti i domini eccetto che per "attrition bias"
- b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di partecipanti (<200) e ampi intervalli di confidenza
- c. Abbassato di 1 livello per rischio di bias poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per tutti i domini eccetto che per "attrition bias"
- d. Non applicabile per 1 solo studio incluso nell'analisi
- e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto (RR=1)
- f. Abbassato di 1 livello per inconsistenza: $I^2=68\%$

References

1. Barikian 2015; BeMOc 2013;

Follow up a 2 anni

I risultati non erano disponibili a 2 anni di follow up.

Descrizione Eventi avversi

L'incidenza di eventi avversi era molto bassa in entrambi i trial. Lo studio BeMOc 2013 ha riportato 1 solo evento avverso grave di ischemia del miocardio nel gruppo di partecipanti che aveva ricevuto la dose di carico. Nessun evento avverso è stato riportato nello studio Barikian 2015 e nessun evento oculare grave è stato riportato nello studio di BeMOc 2013.

8. CONFRONTO: T&E VS PRN (Rosemberg 2020: 1RCT +osservazionali)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	T&E	PRN	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Variatione media della acuità visiva (ETDRS) ; Follow up 1 anno (RCT e Osservazionali)

6	observational studies	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	525	748	-	MD 3.95 higher (2.13 higher to 5.77 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-----------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Variatione media della acuità visiva (ETDRS) ; Follow up 2 anni (Osservazionali)

2	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	85	187	-	MD 4.08 higher (1.67 higher to 6.49 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-----------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	-----	---	---	-------------	----------

Variatione dello spessore Retinico Centrale misurato con OCT spectral domain (Mean change central retinal thickness (µm) Follow up:1 anno (RCT e Osservazionali)

3	observational studies	serious ^a	serious ^d	serious ^e	not serious	none	180	211	-	MD 12.03 lower (62.69 lower to 38.63 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias complessivo giudicato serio per gli studi inclusi nei vari domini considerati (Rosemberg)
- b. Abbassato di 1 livello per $I^2=40\%$
- c. Abbassato di 1 livello per basso numero di partecipanti (<400)
- d. Abbassato di un livello per $I^2=70\%$
- e. Abbassato di 1 livello per basso numero di partecipanti (<400) e ampi intervalli di confidenza

References

1. Augsberger 2019; 2. Aurell 2018; 3. Garweg 2017; 4. Hatz 2016; 5. Lopez Galves 2020; 6. Oubraham 2011

APPENDICE Quesito clinico 3

APPENDICE 1A. Protocollo Quesito clinico 3.

APPENDICE 1B. Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi RCT per il trattamento della degenerazione maculare neo-vascolare correlata all'età con farmaci anti-VEGF (biosimilari vs originator).

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze dei farmaci anti-VEGF per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare correlata all'età.

APPENDICE 1D. Prisma flow diagram del processo di selezione degli studi RCT e referenze studi inclusi

APPENDICE 1E. Studi esclusi e motivi di esclusione e studi ongoing

APPENDICE 1F. Caratteristiche degli studi RCT inclusi

APPENDICE 1G. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

APPENDICE 1H. Forest plot delle analisi effettuate per esito

APPENDICE 1I. Tabelle di evidenza GRADE

APPENDICE 1A. Protocollo Quesito clinico 3.

Le iniezioni intravitreali degli anti-VEGF biosimilari attualmente disponibili sono trattamenti efficaci e sicuri rispetto al loro prodotto di riferimento (originator) per i pazienti con AMD neovascolare?

Popolazione: Adulti (>50 anni) con diagnosi di degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD neovascolare)

Intervento: Terapia antiangiogenica (anti-VEGF) biosimilari attualmente disponibili

Confronto: Terapia antiangiogenica (anti-VEGF) originatori rispetto al proprio biosimilare

Esiti:

- Funzione visiva (misurata come variazione dal baseline - LogMAR)
- Proporzioni di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS)
- Proporzioni di pazienti che hanno perso meno di 15 lettere in BCVA rispetto al basale
- Variazione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain
- Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (a qualsiasi follow up)
- Eventi avversi: endoftalmiti infettive (a qualsiasi follow up)
- Eventi avversi oculari: intraocular inflammation (IOI)
- Eventi avversi oculari: aumento della pressione oculare (a qualsiasi follow up)
- Mortalità
- Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25)
- Sviluppo di anticorpi anti-farmaco

Disegno di studi: Sono stati selezionati e inclusi studi randomizzati e controllati (RCT) che prevedevano confronti testa a testa tra un biosimilare e il suo prodotto di riferimento. Non sono stati considerati gli studi cross-over o randomizzati in cluster. Non sono stati esclusi gli studi sulla base dello stato di pubblicazione o della lingua.

Setting: qualsiasi setting

APPENDICE 1B. Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi RCT sul trattamento della degenerazione maculare neo-vascolare correlata all'età tramite farmaci anti-VEGF (biosimilari vs originator)

CENTRAL search strategy

- #1 MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Retinal Degeneration] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Retinal Neovascularization] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Macula Lutea] explode all trees
- #6 maculopath*
- #7 macula* near/2 lutea*
- #8 (macula* or retina* or choroid*) near/4 degenerat*
- #9 (macula* or retina* or choroid*) near/4 neovascul*
- #10 AMD or ARMD or CNV OR nAMD
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #12 MeSH descriptor: [Biosimilar Pharmaceuticals] explode all trees
- #13 biosimilar* OR biobetter* OR biomimic* OR biogeneric*
- #14 biologic* NEAR/2 ("subsequent entry" OR "follow-on" OR similar* OR "me-too" OR "non-innovator" OR "non-innovators")
- #15 (similar* NEAR/2 biotherapeutic*)
- #16 MeSH descriptor: [Ranibizumab] explode all trees
- #17 Ranibizumab* OR "BCD 100" OR "BCD100" OR "bcd 300" OR "bcd300" OR "byooviz" OR "chs 201" OR "chs 3351" OR "chs201" OR "chs3351" OR "cimerli" OR "ckd 701" OR "ckd701" OR "cmab 818" OR "cmab818" OR "fyb 201" OR "fyb201" OR "GBS007" OR "GBS-007" OR "idb 0062" OR "idb0062" OR "LUBT 010" OR "LUBT010" OR "lucentis" OR "lucentris" OR "ongavia" OR "pf 582" OR "pf582" OR "ql 1205" OR "ql1205" OR "ranivisio" OR ranizurel* OR razumab* OR "rg 3645" OR "rg 6321" OR "rg3645" OR "rg6321" OR "rhuFab V2" OR "RTPR024" OR "R-TPR-024" OR "sb 11" OR "sb11" OR "SJP0133" OR "SJP-0133" OR "susvimo" OR "ximluci" OR "xlucane"
- #18 Aflibercept* OR "abp 938" OR "abp938" OR "alt 19" OR "alt19" OR "ave 0005" OR "ave 005" OR "ave0005" OR "ave005" OR "avt 06" OR "avt06" OR "bay 86 5321" OR "bay 865321" OR "bay865321" OR "chs 2020" OR "chs2020" OR "CT-P42" OR "CTP42" OR "eylea" OR "eylia" OR "fyb 203" OR "fyb203" OR "gbs 012" OR "gbs012" OR "ly 01012" OR "ly 09004" OR "ly01012" OR "ly09004" OR "myl 1701p" OR "myl1701p" OR "ot 702" OR "ot702" OR "pbp 1602" OR "pbp1602" OR "pmc 902" OR "pmc902" OR "ql 1207" OR "ql1207" OR "regn 3" OR "regn3" OR "sb 15" OR "sb15" OR "scb 420" OR "scb420" OR "scd 411" OR "scd411" OR "sok 583a1" OR "sok583a1" OR "SOK583A19" OR "SOK 583 A19" OR "syn 112" OR "syn112" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF Trap" OR "wetlia" OR "zaltrap"
- #19 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20 #11 AND #19 in Trials

MEDLINE (Ovid) search strategy

1. Randomized Controlled Trial.pt.
2. Controlled Clinical Trial.pt.
3. (randomized or randomised).ab,ti.
4. placebo.ab,ti.
5. drug therapy.fs.
6. randomly.ab,ti.
7. trial.ab,ti.
8. groups.ab,ti.
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. exp animals/ not humans.sh.
11. 9 not 10
12. exp macular degeneration/
13. exp retinal degeneration/
14. exp retinal neovascularization/
15. exp choroidal neovascularization/
16. exp macula lutea/
17. maculopath*.tw,kf.
18. ((macul* or retina* or choroid*) adj4 degener*).tw,kf.
19. ((macul* or retina* or choroid*) adj4 neovasc*).tw,kf.
20. (macula* adj2 lutea).tw,kf.
21. (AMD or ARMD or CNV or nAMD).tw,kf.
22. or/12-21
23. exp Biosimilar Pharmaceuticals/
24. (biosimilar* or biobetter* or biomimic* or biogeneric*).tw,kf.
25. (biologic* adj2 ("subsequent entry" or "follow-on" or similar* or "me-too" or "non-innovator*")).tw,kf.
26. (similar* adj2 biotherapeutic*).tw,kf.
27. exp Ranibizumab/
28. (Ranibizumab* or "BCD 100" or "BCD100" or "bcd 300" or "bcd300" or "byooviz" or "chs 201" or "chs 3351" or "chs201" or "chs3351" or "cimerli" or "ckd 701" or "ckd701" or "cmab 818" or "cmab818" or "fyb 201" or "fyb201" or "GBS007" or "GBS-007" or "idb 0062" or "idb0062" or "LUBT 010" or "LUBT010" or "lucentis" or "lucentris" or "ongavia" or "pf 582" or "pf582" or "ql 1205" or "ql1205" or "ranivisio" or ranizurel* or razumab* or "rg 3645" or "rg 6321" or "rg3645" or "rg6321" or "rhuFab V2" or "RTPR024" or "R-TPR-024" or "sb 11" or "sb11" or "SJP0133" or "SJP-0133" or "susvimo" or "ximluci" or "xlucane").tw,kf.
29. (Aflibercept* or "abp 938" or "abp938" or "alt 19" or "alt19" or "ave 0005" or "ave 005" or "ave0005" or "ave005" or "avt 06" or "avt06" or "bay 86 5321" or "bay 865321" or "bay865321" or "chs 2020" or "chs2020" or "CT-P42" or "CTP42" or "eylea" or "eylia" or "fyb 203" or "fyb203" or "gbs 012" or "gbs012" or "ly 01012" or "ly 09004" or "ly01012" or "ly09004" or "myl 1701p" or "myl1701p" or "ot 702" or "ot702" or "pbp 1602" or "pbp1602" or "pmc 902" or "pmc902" or "ql 1207" or "ql1207" or "regn 3" or "regn3" or "sb 15" or "sb15" or "scb 420" or "scb420" or "scd 411" or "scd411" or "sok 583a1" or "sok583a1" or "SOK583A19" or "SOK 583 A19" or "syn 112" or "syn112" or "vascular endothelial growth factor trap" or "vasculotropin trap" or "VEGF Trap" or "wetlia" or "zaltrap").tw,kf.
30. or/23-29
31. 22 and 30
32. 11 and 31

The search filter for trials at the beginning of the MEDLINE strategy is from the published paper by Glanville et al [64].

Embase.com search strategy

- #1 'randomized controlled trial'/exp
- #2 'randomization'/exp
- #3 'double blind procedure'/exp

#4 'single blind procedure'/exp
 #5 random*:ab,ti
 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
 #7 'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp
 #8 'human'/exp
 #9 #7 AND #8
 #10 #7 NOT #9
 #11 #6 NOT #10
 #12 'clinical trial'/exp
 #13 (clin* NEAR/3 trial*):ab,ti
 #14 ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) NEAR/3 (blind* OR mask*)):ab,ti
 #15 'placebo'/exp
 #16 placebo*:ab,ti
 #17 random*:ab,ti
 #18 'experimental design'/exp
 #19 'crossover procedure'/exp
 #20 'control group'/exp
 #21 'latin square design'/exp
 #22 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
 #23 #22 NOT #10
 #24 #23 NOT #11
 #25 'comparative study'/exp
 #26 'evaluation'/exp
 #27 'prospective study'/exp
 #28 control*:ab,ti OR prospectiv*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti
 #29 #25 OR #26 OR #27 OR #28
 #30 #29 NOT #10
 #31 #30 NOT (#11 OR #23)
 #32 #11 OR #24 OR #31
 #33 'macular degeneration'/exp
 #34 'retina degeneration'/exp
 #35 'retina neovascularization'/exp
 #36 'subretinal neovascularization'/exp
 #37 'retina macula lutea'/exp
 #38 maculopath*:ab,ti,kw
 #39 ((macul* OR retina* OR choroid*) NEAR/4 degenerat*):ab,ti,kw
 #40 ((macul* OR retina* OR choroid*) NEAR/4 neovascul*):ab,ti,kw
 #41 (macula* NEAR/2 lutea):ab,ti,kw
 #42 amd:ab,ti,kw OR armd:ab,ti,kw OR cnv:ab,ti,kw OR namd:ab,ti,kw
 #43 #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
 #44 'biosimilar agent'/exp
 #45 biosimilar*:ab,ti,kw OR biobetter*:ab,ti,kw OR biomimic*:ab,ti,kw OR biogeneric*:ab,ti,kw
 #46 (biologic* NEAR/2 ('subsequent entry' OR 'follow-on' OR similar* OR 'me-too' OR 'non-innovator*')):ab,ti,kw
 #47 (similar* NEAR/2 biotherapeutic*):ab,ti,kw
 #48 'ranibizumab'/exp
 #49 ranibizumab*:ab,ti,kw OR 'bcd 100':ab,ti,kw OR 'bcd100':ab,ti,kw OR 'bcd 300':ab,ti,kw OR 'bcd300':ab,ti,kw OR 'byooviz':ab,ti,kw OR 'chs 201':ab,ti,kw OR 'chs 3351':ab,ti,kw OR 'chs201':ab,ti,kw OR 'chs3351':ab,ti,kw OR 'cimerli':ab,ti,kw OR 'ckd 701':ab,ti,kw OR 'ckd701':ab,ti,kw OR 'cmab 818':ab,ti,kw OR 'cmab818':ab,ti,kw OR 'fyb 201':ab,ti,kw OR 'fyb201':ab,ti,kw OR 'gbs007':ab,ti,kw OR 'gbs-007':ab,ti,kw OR 'idb 0062':ab,ti,kw OR 'idb0062':ab,ti,kw OR 'lubt 010':ab,ti,kw OR 'lubt010':ab,ti,kw OR 'lucentis':ab,ti,kw OR 'lucentris':ab,ti,kw OR 'ongavia':ab,ti,kw OR 'pf 582':ab,ti,kw OR 'pf582':ab,ti,kw OR 'ql 1205':ab,ti,kw OR 'ql1205':ab,ti,kw OR 'ranivisio':ab,ti,kw OR ranizurel*:ab,ti,kw OR razumab*:ab,ti,kw OR 'rg 3645':ab,ti,kw OR 'rg 6321':ab,ti,kw OR 'rg3645':ab,ti,kw OR 'rg6321':ab,ti,kw OR 'rhufab v2':ab,ti,kw OR 'rtpr024':ab,ti,kw OR 'r-tpr-024':ab,ti,kw OR 'sb 11':ab,ti,kw OR 'sb11':ab,ti,kw OR 'sjp0133':ab,ti,kw OR 'sjp-0133':ab,ti,kw OR 'susvimo':ab,ti,kw OR 'ximluci':ab,ti,kw OR 'xlucane':ab,ti,kw

#50 'aflibercept'/exp
 #51 aflibercept*:ab,ti,kw OR 'abp 938':ab,ti,kw OR 'abp938':ab,ti,kw OR 'alt 19':ab,ti,kw OR 'alt19':ab,ti,kw OR 'ave 0005':ab,ti,kw OR 'ave 005':ab,ti,kw OR 'ave0005':ab,ti,kw OR 'ave005':ab,ti,kw OR 'avt 06':ab,ti,kw OR 'avt06':ab,ti,kw OR 'bay 86 5321':ab,ti,kw OR 'bay 865321':ab,ti,kw OR 'bay865321':ab,ti,kw OR 'chs 2020':ab,ti,kw OR 'chs2020':ab,ti,kw OR 'ct-p42':ab,ti,kw OR 'ctp42':ab,ti,kw OR 'eylea':ab,ti,kw OR 'eylia':ab,ti,kw OR 'fyb 203':ab,ti,kw OR 'fyb203':ab,ti,kw OR 'gbs 012':ab,ti,kw OR 'gbs012':ab,ti,kw OR 'ly 01012':ab,ti,kw OR 'ly 09004':ab,ti,kw OR 'ly01012':ab,ti,kw OR 'ly09004':ab,ti,kw OR 'myl 1701p':ab,ti,kw OR 'myl1701p':ab,ti,kw OR 'ot 702':ab,ti,kw OR 'ot702':ab,ti,kw OR 'pbp 1602':ab,ti,kw OR 'pbp1602':ab,ti,kw OR 'pmc 902':ab,ti,kw OR 'pmc902':ab,ti,kw OR 'ql 1207':ab,ti,kw OR 'ql1207':ab,ti,kw OR 'regn 3':ab,ti,kw OR 'regn3':ab,ti,kw OR 'sb 15':ab,ti,kw OR 'sb15':ab,ti,kw OR 'scb 420':ab,ti,kw OR 'scb420':ab,ti,kw OR 'scd 411':ab,ti,kw OR 'scd411':ab,ti,kw OR 'sok 583a1':ab,ti,kw OR 'sok583a1':ab,ti,kw OR 'sok583a19':ab,ti,kw OR 'sok 583 a19':ab,ti,kw OR 'syn 112':ab,ti,kw OR 'syn112':ab,ti,kw OR 'vascular endothelial growth factor trap':ab,ti,kw OR 'vasculotropin trap':ab,ti,kw OR 'vegf trap':ab,ti,kw OR 'wetlia':ab,ti,kw OR 'zaltrap':ab,ti,kw
 #52 #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51
 #53 #43 AND #52
 #54 #32 AND #53

The search filter for trials at the beginning of the Embase.com strategy is adapted from the published paper by Lefebvre et al [65].

PubMed search strategy

#1 ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomised[tiab] OR randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
 #2 maculopath*[tw]
 #3 ((macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND degenerat*[tw])
 #4 ((macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND neovascul*[tw])
 #5 (macula*[tw] AND lutea[tw])
 #6 amd[tw] OR armd[tw] OR cnv[tw] OR nAMD[tw]
 #7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
 #8 biosimilar*[tw] OR biobetter*[tw] OR biomimic*[tw] OR biogeneric*[tw]
 #9 (biologic*[tw] AND ("subsequent entry"[tw] OR "follow-on"[tw] OR similar*[tw] OR "me-too"[tw] OR "non-innovator*[tw]))
 #10 (similar*[tw] AND biotherapeutic*[tw])
 #11 (Ranibizumab*[tw] OR "BCD 100"[tw] OR "BCD100"[tw] OR "bcd 300"[tw] OR "bcd300"[tw] OR "byooviz"[tw] OR "chs 201"[tw] OR "chs 3351"[tw] OR "chs201"[tw] OR "chs3351"[tw] OR "cimerli"[tw] OR "ckd 701"[tw] OR "ckd701"[tw] OR "cmab 818"[tw] OR "cmab818"[tw] OR "fyb 201"[tw] OR "fyb201"[tw] OR "GBS007"[tw] OR "GBS-007"[tw] OR "idb 0062"[tw] OR "idb0062"[tw] OR "LUBT 010"[tw] OR "LUBT010"[tw] OR "lucentis"[tw] OR "lucentris"[tw] OR "ongavia"[tw] OR "pf 582"[tw] OR "pf582"[tw] OR "ql 1205"[tw] OR "ql1205"[tw] OR "ranivisio"[tw] OR ranizurel*[tw] OR razumab*[tw] OR "rg 3645"[tw] OR "rg 6321"[tw] OR "rg3645"[tw] OR "rg6321"[tw] OR "rhuFab V2"[tw] OR "RTPR024"[tw] OR "R-TPR-024"[tw] OR "sb 11"[tw] OR "sb11"[tw] OR "SJP0133"[tw] OR "SJP-0133"[tw] OR "susvimo"[tw] OR "ximluci"[tw] OR "xlucane"[tw])
 #12 (Aflibercept*[tw] OR "abp 938"[tw] OR "abp938"[tw] OR "alt 19"[tw] OR "alt19"[tw] OR "ave 0005"[tw] OR "ave 005"[tw] OR "ave0005"[tw] OR "ave005"[tw] OR "avt 06"[tw] OR "avt06"[tw] OR "bay 86 5321"[tw] OR "bay 865321"[tw] OR "bay865321"[tw] OR "chs 2020"[tw] OR "chs2020"[tw] OR "CT-P42"[tw] OR "CTP42"[tw] OR "eylea"[tw] OR "eylia"[tw] OR "fyb 203"[tw] OR "fyb203"[tw] OR "gbs 012"[tw] OR "gbs012"[tw] OR "ly 01012"[tw] OR "ly 09004"[tw] OR "ly01012"[tw] OR "ly09004"[tw] OR "myl 1701p"[tw] OR "myl1701p"[tw] OR "ot 702"[tw] OR "ot702"[tw] OR "pbp 1602"[tw] OR "pbp1602"[tw] OR "pmc 902"[tw] OR "pmc902"[tw] OR "ql 1207"[tw] OR "ql1207"[tw] OR "regn 3"[tw] OR "regn3"[tw] OR "sb 15"[tw] OR "sb15"[tw] OR "scb 420"[tw] OR "scb420"[tw] OR "scd 411"[tw] OR "scd411"[tw] OR "sok 583a1"[tw] OR "sok583a1"[tw] OR "SOK583A19"[tw] OR "SOK 583 A19"[tw] OR "syn 112"[tw] OR "syn112"[tw] OR "vascular endothelial growth factor trap"[tw] OR "vasculotropin trap"[tw] OR "VEGF Trap"[tw] OR "wetlia"[tw] OR "zaltrap"[tw])
 #13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#14 #7 AND #13
 #15 Medline[sb]
 #16 #14 NOT #15
 #17 #1 AND #16

LILACS search strategy

((Macul\$ OR Mácul\$ OR Retina\$ OR Retiniana OR Choroid\$ OR Coroide) AND (Degenera\$ OR Neovasculariza\$) OR MH:C11.768.585\$ OR MH:C11.768.585.439\$ OR MH: C11.768.725\$ OR MH:C23.550.589.500.725\$ OR MH:C11.941.160.244\$ OR MH:C23.550.589.500.145\$ OR MH:A09.371.729.522\$ OR maculopath\$ OR AMD OR ARMD OR CNV OR nAMD) AND (MH:D20.215.261\$ OR MH:D12.776.124.486.485.114.224.060.868\$ OR MH:D12.776.124.790.651.114.224.060.868\$ OR MH:D12.776.377.715.548.114.224.200.868\$ OR biosimilar\$ OR biobetter\$ OR biomimic\$ OR biogeneric\$ OR "subsequent entry biologic" OR "follow on biologic" OR "similar biologic" OR "similar biologics" OR "me too biologic" OR "non-innovator biologic" OR "similar biotherapeutic" OR "similar biotherapeutics" OR ranibizumab\$ OR "BCD 100" OR "BCD100" OR "bcd 300" OR "bcd300" OR "byooviz" OR "chs 201" OR "chs 3351" OR "chs201" OR "chs3351" OR "cimerli" OR "ckd 701" OR "ckd701" OR "cmab 818" OR "cmab818" OR "fyb 201" OR "fyb201" OR "GBS007" OR "GBS-007" OR "idb 0062" OR "idb0062" OR "LUBT 010" OR "LUBT010" OR "lucentis" OR "lucentris" OR "ongavia" OR "pf 582" OR "pf582" OR "ql 1205" OR "ql1205" OR "ranivisio" OR ranizurel\$ OR razumab\$ OR "rg 3645" OR "rg 6321" OR "rg3645" OR "rg6321" OR "rhuFab V2" OR "RTPR024" OR "R-TPR-024" OR "sb 11" OR "sb11" OR "SJP0133" OR "SJP-0133" OR "susvimo" OR "ximluci" OR "xlucane" OR aflibercept\$ OR "abp 938" OR "abp938" OR "alt 19" OR "alt19" OR "ave 0005" OR "ave 005" OR "ave0005" OR "ave005" OR "avt 06" OR "avt06" OR "bay 86 5321" OR "bay 865321" OR "bay865321" OR "chs 2020" OR "chs2020" OR "CT-P42" OR "CTP42" OR "eylea" OR "eylia" OR "fyb 203" OR "fyb203" OR "gbs 012" OR "gbs012" OR "ly 01012" OR "ly 09004" OR "ly01012" OR "ly09004" OR "myl 1701p" OR "myl1701p" OR "ot 702" OR "ot702" OR "pbp 1602" OR "pbp1602" OR "pmc 902" OR "pmc902" OR "ql 1207" OR "ql1207" OR "regn 3" OR "regn3" OR "sb 15" OR "sb15" OR "scb 420" OR "scb420" OR "scd 411" OR "scd411" OR "sok 583a1" OR "sok583a1" OR "SOK583A19" OR "SOK 583 A19" OR "syn 112" OR "syn112" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF Trap" OR "wetlia" OR "zaltrap")

ClinicalTrials.gov search strategy

("macular degeneration" OR "retinal degeneration" OR "retinal neovascularization" OR "choroidal neovascularization" OR "macula lutea" OR maculopathy OR "macular dystrophy" OR "macular syndrome" OR "macula edema" OR "retinal edema" OR AMD OR ARMD OR CNV OR nAMD) AND (biosimilar OR biobetter OR biomimic OR biogeneric OR "subsequent entry biologics" OR "follow on biologics" OR "similar biologics" OR "me too biologics" OR "non-innovator biologics" OR "similar biotherapeutics" OR ranibizumab OR "BCD 100" OR "BCD100" OR "bcd 300" OR "bcd300" OR "byooviz" OR "chs 201" OR "chs 3351" OR "chs201" OR "chs3351" OR "cimerli" OR "ckd 701" OR "ckd701" OR "cmab 818" OR "cmab818" OR "fyb 201" OR "fyb201" OR "GBS007" OR "GBS-007" OR "idb 0062" OR "idb0062" OR "LUBT 010" OR "LUBT010" OR "lucentis" OR "lucentris" OR "ongavia" OR "pf 582" OR "pf582" OR "ql 1205" OR "ql1205" OR "ranivisio" OR ranizurel OR razumab OR "rg 3645" OR "rg 6321" OR "rg3645" OR "rg6321" OR "rhuFab V2" OR "RTPR024" OR "R-TPR-024" OR "sb 11" OR "sb11" OR "SJP0133" OR "SJP-0133" OR "susvimo" OR "ximluci" OR "xlucane" OR aflibercept OR "abp 938" OR "abp938" OR "alt 19" OR "alt19" OR "ave 0005" OR "ave 005" OR "ave0005" OR "ave005" OR "avt 06" OR "avt06" OR "bay 86 5321" OR "bay 865321" OR "bay865321" OR "chs 2020" OR "chs2020" OR "CT-P42" OR "CTP42" OR "eylea" OR "eylia" OR "fyb 203" OR "fyb203" OR "gbs 012" OR "gbs012" OR "ly 01012" OR "ly 09004" OR "ly01012" OR "ly09004" OR "myl 1701p" OR "myl1701p" OR "ot 702" OR "ot702" OR "pbp 1602" OR "pbp1602" OR "pmc 902" OR "pmc902" OR "ql 1207" OR "ql1207" OR "regn 3" OR "regn3" OR "sb 15" OR "sb15" OR "scb 420" OR "scb420" OR "scd 411" OR "scd411" OR "sok 583a1" OR "sok583a1" OR "SOK583A19" OR "SOK 583 A19" OR "syn 112" OR "syn112" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF Trap" OR "wetlia" OR "zaltrap")

ICTRP search strategy

"macular degeneration" AND biosimilar OR "macular degeneration" AND biobetter OR "macular degeneration" AND biomimic OR "macular degeneration" AND biogeneric OR "macular degeneration" AND "subsequent entry biologics" OR "macular degeneration" AND "follow on biologics" OR "macular degeneration" AND "similar biologics" OR "macular degeneration" AND "me too biologics" OR "macular degeneration" AND "non-innovator biologics" OR "macular degeneration" AND "similar biotherapeutics" OR "macular degeneration" AND ranibizumab OR "macular degeneration" AND "BCD 100" OR "macular degeneration" AND "BCD100" OR "macular degeneration" AND "bcd 300" OR "macular degeneration" AND "bcd300" OR "macular degeneration" AND "byooviz" OR "macular degeneration" AND "chs 201" OR "macular degeneration" AND "chs 3351" OR "macular degeneration" AND "chs201" OR "macular degeneration" AND "chs3351" OR "macular degeneration" AND "cimerli" OR "macular degeneration" AND "ckd 701" OR "macular degeneration" AND "ckd701" OR "macular degeneration" AND "cmab 818" OR "macular degeneration" AND "cmab818" OR "macular degeneration" AND "fyb 201" OR "macular degeneration" AND "fyb201" OR "macular degeneration" AND "GBS007" OR "macular degeneration" AND "GBS-007" OR "macular degeneration" AND "idb 0062" OR "macular degeneration" AND "idb0062" OR "macular degeneration" AND "LUBT 010" OR "macular degeneration" AND "LUBT010" OR "macular degeneration" AND "lucentis" OR "macular degeneration" AND "lucentris" OR "macular degeneration" AND "ongavia" OR "macular degeneration" AND "pf 582" OR "macular degeneration" AND "pf582" OR "macular degeneration" AND "ql 1205" OR "macular degeneration" AND "ql1205" OR "macular degeneration" AND "ranivisio" OR "macular degeneration" AND ranizurel OR "macular degeneration" AND razumab OR "macular degeneration" AND "rg 3645" OR "macular degeneration" AND "rg 6321" OR "macular degeneration" AND "rg3645" OR "macular degeneration" AND "rg6321" OR "macular degeneration" AND "rhuFab V2" OR "macular degeneration" AND "RTPR024" OR "macular degeneration" AND "R-TPR-024" OR "macular degeneration" AND "sb 11" OR "macular degeneration" AND "sb11" OR "macular degeneration" AND "SJP0133" OR "macular degeneration" AND "SJP-0133" OR "macular degeneration" AND "susvimo" OR "macular degeneration" AND "ximluci" OR "macular degeneration" AND "xlucane" OR "macular degeneration" AND aflibercept OR "macular degeneration" AND "abp 938" OR "macular degeneration" AND "abp938" OR "macular degeneration" AND "alt 19" OR "macular degeneration" AND "alt19" OR "macular degeneration" AND "ave 0005" OR "macular degeneration" AND "ave 005" OR "macular degeneration" AND "ave0005" OR "macular degeneration" AND "ave005" OR "macular degeneration" AND "avt 06" OR "macular degeneration" AND "avt06" OR "macular degeneration" AND "bay 86 5321" OR "macular degeneration" AND "bay 865321" OR "macular degeneration" AND "bay865321" OR "macular degeneration" AND "chs 2020" OR "macular degeneration" AND "chs2020" OR "macular degeneration" AND "CT-P42" OR "macular degeneration" AND "CTP42" OR "macular degeneration" AND "eylea" OR "macular degeneration" AND "eylia" OR "macular degeneration" AND "fyb 203" OR "macular degeneration" AND "fyb203" OR "macular degeneration" AND "gbs 012" OR "macular degeneration" AND "gbs012" OR "macular degeneration" AND "ly 01012" OR "macular degeneration" AND "ly 09004" OR "macular degeneration" AND "ly01012" OR "macular degeneration" AND "ly09004" OR "macular degeneration" AND "myl 1701p" OR "macular degeneration" AND "myl1701p" OR "macular degeneration" AND "ot 702" OR "macular degeneration" AND "ot702" OR "macular degeneration" AND "pbp 1602" OR "macular degeneration" AND "pbp1602" OR "macular degeneration" AND "pmc 902" OR "macular degeneration" AND "pmc902" OR "macular degeneration" AND "macular degeneration" AND "ql 1207" OR "macular degeneration" AND "ql1207" OR "macular degeneration" AND "regn 3" OR "macular degeneration" AND "regn3" OR "macular degeneration" AND "sb 15" OR "macular degeneration" AND "sb15" OR "macular degeneration" AND "scb 420" OR "macular degeneration" AND "scb420" OR "macular degeneration" AND "scd 411" OR "macular degeneration" AND "scd411" OR "macular degeneration" AND "sok 583a1" OR "macular degeneration" AND "sok583a1" OR "macular degeneration" AND "SOK583A19" OR "macular degeneration" AND "SOK 583 A19" OR "macular degeneration" AND "syn 112" OR "macular degeneration" AND "syn112" OR "macular degeneration" AND "vascular endothelial growth factor trap" OR "macular degeneration" AND "vasculotropin trap" OR "macular degeneration" AND "VEGF Trap" OR "macular degeneration" AND "wetlia" OR "macular degeneration" AND "zaltrap"

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze dei farmaci anti-VEGF nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare correlata all'età.

Biosimilary anti-VEGF altre dimensioni

Data: 10 novembre 2023

Numbers of citations by each database

Databases	Citations
MEDLINE	345
Embase	346
Web of Science	57
Total (databases)	748
Total (databases) after duplicates removed	618

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 10, 2023>

Search Strategy:

- 1 exp macular degeneration/ (30532)
- 2 exp retinal degeneration/ (51609)
- 3 exp retinal neovascularization/ (3420)
- 4 exp choroidal neovascularization/ (6867)
- 5 exp macula lutea/ (15319)
- 6 maculopath*.tw,kf. (5720)
- 7 ((macul* or retina* or choroid*) adj4 degener*).tw,kf. (39152)
- 8 ((macul* or retina* or choroid*) adj4 neovasc*).tw,kf. (15761)
- 9 (macula* adj2 lutea).tw,kf. (434)
- 10 or/1-9 (88934)
- 11 exp Biosimilar Pharmaceuticals/ (3484)
- 12 (biosimilar* or biobetter* or biomimic* or biogeneric*).tw,kf. (6995)
- 13 (biologic* adj2 ("subsequent entry" or "follow-on" or similar* or "me-too" or "non-innovator*")).tw,kf. (4502)
- 14 (similar* adj2 biotherapeutic*).tw,kf. (39)
- 15 exp Ranibizumab/ (4813)
- 16 (Ranibizumab* or "BCD 100" or "BCD100" or "bcd 300" or "bcd300" or "byooviz" or "chs 201" or "chs 3351" or "chs201" or "chs3351" or "cimerli" or "ckd 701" or "ckd701" or "cmab 818" or "cmab818" or "fyb 201" or "fyb201" or "GBS007" or "GBS-007" or "idb 0062" or "idb0062" or "LUBT 010" or "LUBT010" or "lucentis" or "lucentris" or "ongavia" or "pf 582" or "pf582" or "ql 1205" or "ql1205" or "ranivisio" or ranizurel* or razumab* or "rg 3645" or "rg 6321" or "rg3645" or "rg6321" or "rhuFab V2" or "RTPR024" or "R-TPR-024" or "sb 11" or "sb11" or "SJP0133" or "SJP-0133" or "susvimo" or "ximluci" or "xlucane").tw,kf. (5258)
- 17 (Aflibercept* or "abp 938" or "abp938" or "alt 19" or "alt19" or "ave 0005" or "ave 005" or "ave0005" or "ave005" or "avt 06" or "avt06" or "bay 86 5321" or "bay 865321" or "bay865321" or "chs 2020" or "chs2020" or "CT-P42" or "CTP42" or "eylea" or "eylia" or "fyb 203" or "fyb203" or "gbs 012" or "gbs012" or "ly 01012" or "ly 09004" or "ly01012" or "ly09004" or "myl 1701p" or "myl1701p" or "ot 702" or "ot702" or "pbp 1602" or "pbp1602" or "pmc 902" or "pmc902" or "ql 1207" or "ql1207" or "regn 3" or "regn3" or "sb 15" or "sb15" or "scb 420" or "scb420" or "scd 411" or "scd411" or "sok 583a1" or "sok583a1" or "SOK583A19" or "SOK 583 A19" or "syn 112" or "syn112" or "vascular endothelial growth factor trap" or "vasculotropin trap" or "VEGF Trap" or "wetlia" or "zaltrap").tw,kf. (3465)

- 18 or/11-17 (20135)
- 19 10 and 18 (5926)
- 20 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp. (1157411)
- 21 *Attitude to Health/ (43908)
- 22 *Patient Participation/ (16731)
- 23 *Patient Preference/ (6493)
- 24 (choice or choices).ti. (45440)
- 25 value*.ti. (196018)
- 26 health state values.ti,ab. (204)
- 27 valuation*.ti. (1960)
- 28 expectation*.ti,ab. (111254)
- 29 attitude*.ti,ab. (193265)
- 30 acceptab*.ti,ab. (234590)
- 31 point of view.ti,ab. (50349)
- 32 patient* participation.ti,ab. (3502)
- 33 user* participation.ti,ab. (396)
- 34 user* perspective*.ti,ab. (1501)
- 35 patient* perce*.ti,ab. (18621)
- 36 user* perce*.ti,ab. (1848)
- 37 user view*.ti,ab. (132)
- 38 patient* view*.ti,ab. (3964)
- 39 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 (1903213)
- 40 19 and 39 (283)
- 41 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw. (195877)
- 42 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw. (307528)
- 43 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw. (162138)
- 44 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw. (5603)
- 45 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/ (329374)
- 46 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw. (416412)
- 47 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (1066256)
- 48 19 and 47 (73)
- 49 40 or 48 (345)

Database: Embase <1974 to 2023 Week 45>

Search Strategy:

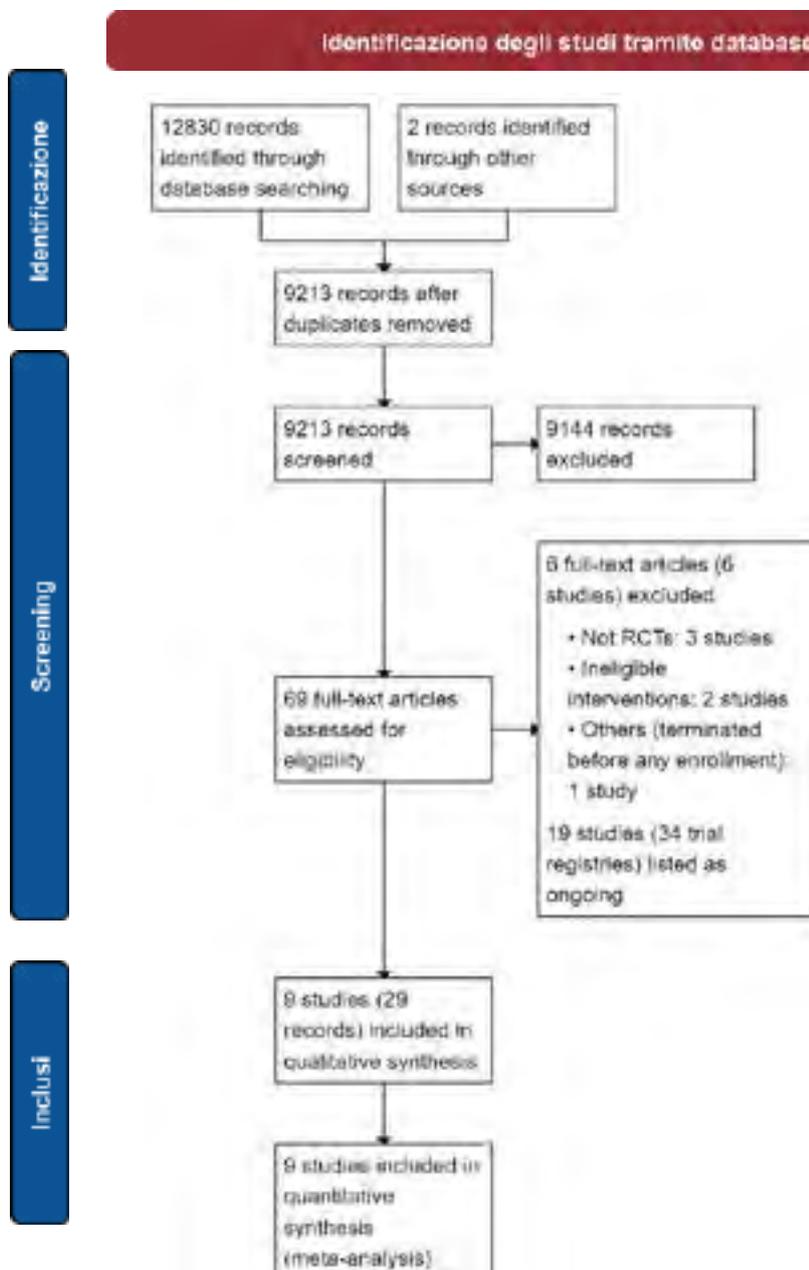
- 1 "'macular degeneration'"/ (5229)
- 2 "'retina degeneration'"/ (14181)
- 3 "'retina neovascularization'"/ (7318)
- 4 "'subretinal neovascularization'"/ (12296)
- 5 "'retina macula lutea'"/ (12646)
- 6 maculopath*:ab,ti,kw.mp. (0)
- 7 (amd or armd or cnv or namd).mp. (46123)
- 8 or/1-7 (86091)
- 9 "'biosimilar agent'"/ (7008)
- 10 (biosimilar* or biobetter* or biomimic* or biogeneric*).mp. (13893)
- 11 (biologic* adj2 ("subsequent entry" or "follow-on" or similar* or "me-too" or "non-innovator*")).tw. (5641)
- 12 (similar* adj2 biotherapeutic*).tw. (52)

- 13** (Ranibizumab* or "BCD 100" or "BCD100" or "bcd 300" or "bcd300" or "byooviz" or "chs 201" or "chs 3351" or "chs201" or "chs3351" or "cimerli" or "ckd 701" or "ckd701" or "cmab 818" or "cmab818" or "fyb 201" or "fyb201" or "GBS007" or "GBS-007" or "idb 0062" or "idb0062" or "LUBT 010" or "LUBT010" or "lucentis" or "lucentris" or "ongavia" or "pf 582" or "pf582" or "ql 1205" or "ql1205" or "ranivisio" or ranizurel* or razumab* or "rg 3645" or "rg 6321" or "rg3645" or "rg6321" or "rhuFab V2" or "RTPR024" or "R-TPR-024" or "sb 11" or "sb11" or "SJP0133" or "SJP-0133" or "susvimo" or "ximluci" or "xlucane").tw. (9338)
- 14** (Aflibercept* or "abp 938" or "abp938" or "alt 19" or "alt19" or "ave 0005" or "ave 005" or "ave0005" or "ave005" or "avt 06" or "avt06" or "bay 86 5321" or "bay 865321" or "bay865321" or "chs 2020" or "chs2020" or "CT-P42" or "CTP42" or "eylea" or "eylia" or "fyb 203" or "fyb203" or "gbs 012" or "gbs012" or "ly 01012" or "ly 09004" or "ly01012" or "ly09004" or "myl 1701p" or "myl1701p" or "ot 702" or "ot702" or "pbp 1602" or "pbp1602" or "pmc 902" or "pmc902" or "ql 1207" or "ql1207" or "regn 3" or "regn3" or "sb 15" or "sb15" or "scb 420" or "scb420" or "scd 411" or "scd411" or "sok 583a1" or "sok583a1" or "SOK583A19" or "SOK 583 A19" or "syn 112" or "syn112" or "vascular endothelial growth factor trap" or "vasculotropin trap" or "VEGF Trap" or "wetlia" or "zaltrap").tw. (6305)
- 15** or/9-14 (32196)
- 16** 8 and 15 (5235)
- 17** (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp. (1771662)
- 18** *attitude to health/ (64388)
- 19** *patient participation/ (11410)
- 20** *patient preference/ (6684)
- 21** (choice or choices).ti. (53173)
- 22** value*.ti. (224289)
- 23** health state values.ti,ab. (270)
- 24** valuation*.ti. (2744)
- 25** expectation*.ti,ab. (138561)
- 26** attitude*.ti,ab. (238314)
- 27** acceptab*.ti,ab. (319951)
- 28** point of view.ti,ab. (67618)
- 29** patient* participation.ti,ab. (4821)
- 30** user* participation.ti,ab. (437)
- 31** user* perspective*.ti,ab. (1738)
- 32** patient* perce*.ti,ab. (28102)
- 33** user* perce*.ti,ab. (2004)
- 34** user view*.ti,ab. (208)
- 35** patient* view*.ti,ab. (5740)
- 36** 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (2690387)
- 37** 16 and 36 (284)
- 38** (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw. (242815)
- 39** (ethnic* or race or racial* or racis*).tw. (447887)
- 40** ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw. (205655)
- 41** (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw. (6484)
- 42** (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw. (530418)
- 43** 38 or 39 or 40 or 41 or 42 (1187818)
- 44** 16 and 43 (69)
- 45** 37 or 44 (346)

Web of Science Search Strategy

- 1: (((TS=((macul* or retina* or choroid*) NEAR/3 degener*))) OR TS=((macul* or retina* or choroid*) NEAR/3 neovasc*)) OR TS=(macula* NEAR/2 lutea) OR TI=(AMD or ARMD or CNV)
Results: 64681
- 2: TS=(biosimilar* OR biobetter* OR biomimic* OR biogeneric*)
Results: 11157
- 3: TS=(biologic* NEAR/2 'subsequent entry') OR TS=(biologic* NEAR/2 'follow-on') OR TS=(biologic* NEAR/2 similar*) OR TS=(biologic* NEAR/2 'me-too') OR TS=(biologic* NEAR/2 'non-innovator*')
Results: 6970
- 4: TS=(similar* NEAR/2 biotherapeutic*)
Results: 58
- 5: #4 OR #3 OR #2
Results: 17833
- 6: #5 AND #1
Results: 57

APPENDICE 1D. Prisma flow diagram del processo di selezione degli studi RCT



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Referenze RCT inclusi che confrontano qualsiasi biosimilare vs il proprio prodotto di riferimento (originator)

1. Referenze dello studio: Apsangikar 2021

Apsangikar P, Ghadge P, Naik M, Nair S, Payghan R. Randomised, double-blind, comparative clinical study of new ranibizumab biosimilar in neovascular (Wet) age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology* 2021;15:3087-95. [DOI: 10.2147/OPHTH.S307746; CRS ID: 24238837]

CTRI/2018/05/014065. Efficacy and safety of R-TPR-024 / Lucentis® in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration. ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23205&EncHid=&userName=CTRI/2018/05/014065 (first received 23 May 2018). [CRS ID: 24238838]

2. Referenze dello studio: Holz 2022

EUCTR201500196120. Efficacy and safety of the biosimilar ranibizumab FYB201 in comparison to Lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration (COLUMBUS-AMD). trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001961-20-HU (first received 03 November 2015). [CRS ID: 24238840]

NCT02611778. Efficacy and safety of the biosimilar ranibizumab FYB201 in comparison to Lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration. clinicaltrials.gov/study/NCT02611778 (first received 23 November 2015). [CRS ID: 24238842]

Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S. Efficacy and safety of biosimilar FYB201 compared with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2022;129(1):54-63. [DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.031; CRS ID: 24238841]

3. Referenze dello studio: Loewenstein 2023

NCT03805100. Comparing the efficacy and safety of biosimilar candidate Xlucane versus Lucentis® in patients with nAMD. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03805100> (first received 15 January 2019). [CRS ID: 24238847]

CTRI/2019/05/019097. Comparing the efficacy and safety of Xlucane versus Lucentis® in patients requiring treatment of wet AMD. ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=31240&EncHid=&modid=&compid=%27,%2731240det%27 (first received 13 May 2019). [CRS ID: 24238844]

EUCTR201800293019. A study to determine the effectiveness and safety of the study drug Xlucane compared to Lucentis® in people with the wet form of age-related macular degeneration (wAMD). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002930-19-SK> (first received 06 February 2019). [CRS ID: 24238845]

Loewenstein A, Czumbel N, Ernest J, Dusova J, Pearlman J, Nowosielska A. Randomized trial of biosimilar XSB-001 versus reference ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2023;11:11. [DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2023.05.005>; CRS ID: 24238846]

4. Referenze dello studio: NCT04480463

CTRI/2020/08/027015. This study is being done to compare the effectiveness and safety of study drug SCD411 (Aflibercept) and marketed product Eylea in treating wet age-related macular degeneration disease which occurs in eye. ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=45552&EncHid=&userName=CTRI/2020/08/027015 (first received 07 August 2020). [CRS ID: 24238849]

EUCTR201900413237. A clinical study to determine if a potential new drug (SCD411) is similar to the marketed product Eylea® in the efficacy, is safe and similar tolerable and distributed, by testing its effect on the body in patients with neovascular age-related macular degeneration. clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004132-37 (first received 14 May 2020). [CRS ID: 24238850]

jRCT2041210008. A phase III study of SCD411 in subjects with neovascular age-related macular degeneration. jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041210008 (first received 16 April 2021). [CRS ID: 24238852]

NCT04480463. A study to comparing SCD411 and Eylea® in subjects with wet age-related macular degeneration (AMD). clinicaltrials.gov/show/NCT04480463 (first received 21 July 2020). [CRS ID: 24238851]

5. **Referenze dello studio: Singh 2022**

CTRI/2019/03/018322. Clinical trial to compare effects and safety of Lupins ranibizumab with Lucentis® in patients with age-related loss of central vision. trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018322 (first received 29 March 2019). [CRS ID: 24238854]

Singh R, Chauhan R, Saxena A, Shah A, Mondal L, Bakhle D, et al. A prospective, randomized, parallel group, double blind, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of Lupin's Ranibizumab with Lucentis® in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Indian Journal of Ophthalmology* 2022;70(8):3008-14. [DOI: 10.4103/ijo.IJO_2118_21; CRS ID: 24238855]

6. **Referenze dello studio: UMIN000030010**

UMIN000030010. A phase III study to evaluate the equivalence in efficacy and safety of SJP-0133 to Lucentis in patients with age-related macular degeneration. center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034245 (first received 22 November 2017). [CRS ID: 24238858]

Parmaceutical and Medical Devices Agencies. Ranibizumab (biosimilar). www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1319407 (accessed 31 August 2023). [CRS ID: 24238857]

7. **Referenze dello studio: Woo 2021**

Bressler NM, Kim T, Oh I, Russo P, Kim MY, Woo SJ. Immunogenicity with ranibizumab biosimilar SB11 (Byooviz) and reference product Lucentis and association with efficacy, safety, and pharmacokinetics: a post hoc analysis of a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2023;141(2):117-27. [DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.5403>; CRS ID: 24238860]

Bressler NM, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, et al. Biosimilar SB11 versus reference ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: 1-year phase III randomised clinical trial outcomes. *British Journal of Ophthalmology* 2023;107(3):384-91. [DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319637; CRS ID: 24238861]

CTRI/2018/05/013650. A clinical trial study to compare the effects of two drugs SB11 (study drug) and Lucentis® in subjects who have age related loss of vision. ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25196&EncHid=&userName=CTRI/2018/05/013650 (first received 03 May 2018). [CRS ID: 24238862]

EUCTR201700042236. SB11 versus Lucentis® in subjects with neovascular age-related macular degeneration. clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000422-36 (first received 29 May 2017). [CRS ID: 24238863]

Samsung Bioepis Co Ltd. A study to compare SB11 (proposed ranibizumab biosimilar) to Lucentis in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). clinicaltrials.gov/show/NCT03150589 (first received 21 May 2021). [CRS ID: 24238865]

Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, et al. Efficacy and safety of a proposed ranibizumab biosimilar product vs a reference ranibizumab product for patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology* 2021;139(1):68-76. [DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5053; CRS ID: 24238866]

NCT03150589. A study to compare SB11 (proposed ranibizumab biosimilar) to Lucentis in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150589 (first received 12 May 2017). [CRS ID: 24238864]

8. **Referenze dello studio: Woo 2023**

EUCTR201900388328. A phase III clinical study to compare SB15 and Eylea® in patients with neovascular age-related macular degeneration. clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003883-28 (first received 2 March 2020). [CRS ID: 24238868]

NCT04450329. A study to compare SB15 (proposed aflibercept biosimilar) to Eylea in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). [clinicalTrials.gov/show/NCT04450329](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04450329) (first received 29 June 2020). [CRS ID: 24238869]

Primary reference Woo SJ, Bradvica M, Vajas A, Sagong M, Ernest J, Studnicka J, et al. Efficacy and safety of the aflibercept biosimilar SB15 in neovascular age-related macular degeneration: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology* 2023;141(7):668-76. [CRS ID: 24238870]

9. **Referenze dello studio: Yoon 2022**

NCT04857177. A study to evaluate CKD-701 and Lucentis® in patients with neovascular (wet) age related macular degeneration. [clinicalTrials.gov/show/NCT04857177](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04857177) (first received 23 April 2021). [CRS ID: 24238872]

Yoon CK, Oh J, Bae K, Park UC, Yu KS, Yu HG. Efficacy and safety of a new ranibizumab biosimilar CKD-701 using a pro re nata treatment regimen in neovascular age-related macular degeneration: a phase 3 randomized clinical trial. *PLoS One* 2022;17(11):e0275611. [DOI: 10.1371/journal.pone.0275611; CRS ID: 24238873]

APPENDICE 1E. Studi esclusi e motivi di esclusione

Referenza	Ragione di esclusione
<p>Gopal 2022</p> <p>Gopal L. Commentary: a prospective, randomized, parallel group, double blind, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of Lupin's ranibizumab with lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration. <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> 2022;70(8):3014-5. [DOI: 10.4103/ijo.IJO_753_22]</p>	<p>Disegno di studio: Commentary</p>
<p>NCT01796964</p> <p>NCT01796964. Efficacy and Safety Study of ESBA1008 Versus EYLEA®. clinicaltrials.gov/study/NCT01796964 (first received 22 February 2013).</p>	<p>Intervento non tra i criteri di inclusione</p>
<p>NCT04820452</p>	<p>Intervento non tra i criteri di inclusione</p>

<p>NCT04820452. A study of IBI302 in patients with nAMD. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820452 (first received 29 March 2021).</p>	
<p>NCT04919096 NCT04919096. Study of SCB-420 in subjects with neovascular age-related macular degeneration. clinicalTrials.gov/show/NCT04919096 (first received 9 June 2021).</p>	<p>Questo studio è stato ritirato</p>
<p>Shah 2023 Shah C, Sonkusare K. Response to commentary on: a prospective, randomized, parallel group, double blind, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of Lupin's ranibizumab with Lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration. <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> 2023;71(3):1054-5. [DOI: 10.4103/IJO.IJO_2609_22]</p>	<p>Disegno di studio: Commentary</p>
<p>Sharma 2022 Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Bandello F, Kuppermann BD, Loewenstein A. Ranibizumab Biosimilar (Razumab) vs Innovator Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration (n-AMD)- efficacy and safety (BIRA study). <i>Eye</i> 2022;36(5):1106-7. [DOI: https://dx.doi.org/10.1038/s41433-021-01616-9]</p>	<p>Disegno di studio: retrospective chart review</p>

LISTA STUDI ONGOING

- CTRI/2020/09/027629
- CTRI/2021/08/035907
- CTRI/2022/01/039264
- CTRI/2023/03/050806
- EUCTR201800448613
- EUCTR202100197041
- EUCTR202100453011
- NCT02121353
- NCT03312283
- NCT04270747
- NCT04522167
- NCT04572698
- NCT04667039
- NCT04690556
- NCT04864834
- NCT04884399
- NCT05155293
- NCT05345236
- NCT05587062

APPENDICE 1F. Tabella con caratteristiche degli studi RCT inclusi nelle revisioni sistematiche e degli studi RCT pubblicati dopo le RS per ogni confronto

Referenza Studio	Disegno di studio (Follow-up)	Setting ^a	Anti-VEGF biosimilare ^b	Numero di pazienti randomizzati	Popolazione (età media (SD)/ % femmine)
Apsangikar 2021	RCT a gruppi paralleli (24 settimane, open-label dopo 16 settimane)	16 ospedali, case di cura e cliniche oftalmologiche in India	Ranibizumab	n. 160 partecipanti in totale; n. 107 biosimilare n. 53 originator	Biosimilare: 67.0 anni / 40.6% Reference ranibizumab: 67.1 anni / 30.2%
Holz 2022	RCT a gruppi paralleli (48 settimane)	58 centri in 12 paesi (Austria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Ungheria, Israele, Italia, Polonia, Russia, Spagna, Ucraina e Regno Unito)	Ranibizumab	n. 477 partecipanti in totale; n.238: biosimilare n.239 originator	Biosimilare: 74.9 (8.3) anni / 56.7% Reference ranibizumab: 76.1 (7.8) anni / 56.1%
Loewenstein 2023	RCT a gruppi paralleli (52 settimane)	102 centri in 15 paesi (Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, India, Israele, Lettonia, Lituania, Polonia, Romania, Federazione Russa, Slovacchia, Spagna, Ucraina, Stati Uniti)	Ranibizumab	n. 582 partecipanti in totale; n. 292: biosimilare n. 290 originator	Biosimilare: 74.5 (8.7) anni / 57.5% Reference ranibizumab: 73.8 (8.3) anni / 54.1%
NCT04480463	RCT a gruppi paralleli (52 settimane)	140 centri studi in 14 paesi (Australia, Bulgaria, Repubblica Ceca, Ungheria, India, Israele, Italia, Giappone, Lettonia, Polonia, Repubblica di Corea, Federazione Russa, Slovacchia, Spagna, Stati Uniti d'America)	Aflibercept	n. 576 partecipanti in totale; n. 288 per ciascun gruppo	Biosimilare: 73.5 (8) anni / 50.3% Reference aflibercept: 73.6 (8.6) anni / 49.7%
Singh 2022	RCT a gruppi paralleli (12 settimane)	19 centri in India	Ranibizumab	n. 202 partecipanti in totale; n. 101 per ciascun gruppo	Biosimilare: 67.2 (10.3) anni / 36.6% Reference ranibizumab: 67.2 (10.5) anni / 41.6%

UMIN000030010	RCT a gruppi paralleli (52 settimane; regime pro re nata di biosimilare da 12 a 48 settimane)	85 centri in Giappone	Ranibizumab	n. 351 partecipanti in totale; n. 176 biosimilare n. 175 originator	Biosimilare: 74.4 (7.5) anni / 26.5% Reference ranibizumab: 74.1 (7.3) anni / 27.5%
Woo 2021	RCT a gruppi paralleli (intervento 48 settimane, follow-up 52 settimane)	75 centri in 9 paesi (Repubblica Ceca, Germania, Ungheria, India, Corea (Repubblica di), Polonia, Federazione Russa, Regno Unito, Stati Uniti)	Ranibizumab	n. 705 partecipanti in totale; n. 351 biosimilare n. 354 originator	Biosimilare: 74.4 (8.0) anni s/ 57.5% Reference ranibizumab: 73.8 (8.9) anni / 56.8%
Woo 2023	RCT a gruppi paralleli (48 settimane)	39 centri in 10 paesi (Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Giappone, Lettonia, Polonia, Repubblica di Corea, Russia e Stati Uniti)	Aflibercept	n. 449 partecipanti in totale; n. 224 biosimilare n. 225 originator	Biosimilare: 73.7 (8.1) anni / 52.7% Reference aflibercept: 74.3 (8.1) anni / 58.7%
Yoon 2022	RCT a gruppi paralleli (48 settimane)	25 ospedali - Repubblica della Corea	Ranibizumab	n. 312 partecipanti in totale; n. 156 ciascun gruppo	Biosimilare: 72.2 (8.1) anni / 39.0% Reference ranibizumab: 71.9 (8.8) anni / 44.1%

APPENDICE 1G. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi (Checklist Cochrane RoB)

TUTTI GLI STUDI SONO RISULTATI A BASSO RISCHIO DI BIAS

Referenze Studi inclusi per la LG

Al termine della selezione degli studi, per la presente LG sono stati considerati solo gli studi approvati EMA OVVERO

2. Referenza primaria: Holz 2022

*Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S. Efficacy and safety of biosimilar FYB201 compared with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2022;129(1):54-63. [DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.031; CRS ID: 24238841]

EUCTR201500196120. Efficacy and safety of the biosimilar ranibizumab FYB201 in comparison to Lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration (COLUMBUS-AMD). trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001961-20-HU (first received 03 November 2015). [CRS ID: 24238840]

NCT02611778. Efficacy and safety of the biosimilar ranibizumab FYB201 in comparison to Lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration. clinicaltrials.gov/study/NCT02611778 (first received 23 November 2015). [CRS ID: 24238842]

2. Referenza primaria: Woo 2021

*Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, et al. Efficacy and safety of a proposed ranibizumab biosimilar product vs a reference ranibizumab product for patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology* 2021;139(1):68-76. [DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5053; CRS ID: 24238866]

Bressler NM, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, et al. Biosimilar SB11 versus reference ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: 1-year phase III randomised clinical trial outcomes. *British Journal of Ophthalmology* 2023;107(3):384-91. [DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319637; CRS ID: 24238861]

CTRI/2018/05/013650. A clinical trial study to compare the effects of two drugs SB11 (study drug) and Lucentis® in subjects who have age related loss of vision. ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25196&EncHid=&userName=CTRI/2018/05/013650 (first received 03 May 2018). [CRS ID: 24238862]

EUCTR201700042236. SB11 versus Lucentis® in subjects with neovascular age-related macular degeneration. clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000422-36 (first received 29 May 2017). [CRS ID: 24238863]

Samsung Bioepis Co Ltd. A study to compare SB11 (proposed ranibizumab biosimilar) to Lucentis in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). clinicalTrials.gov/show/NCT03150589 (first received 21 May 2021). [CRS ID: 24238865]

NCT03150589. A study to compare SB11 (proposed ranibizumab biosimilar) to Lucentis in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150589 (first received 12 May 2017). [CRS ID: 24238864]

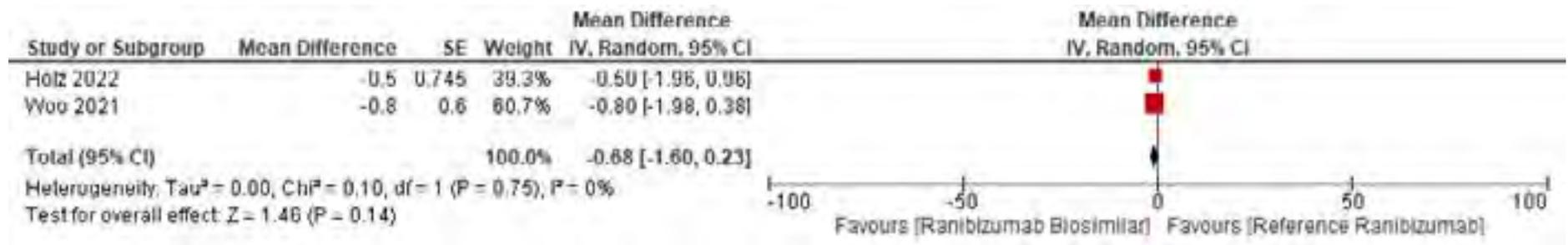
APPENDICE 1H. Forest plot delle analisi effettuate per esito

(N. 2 studi inclusi e valutati: Holz al. 2022; Woo et al. 2021)

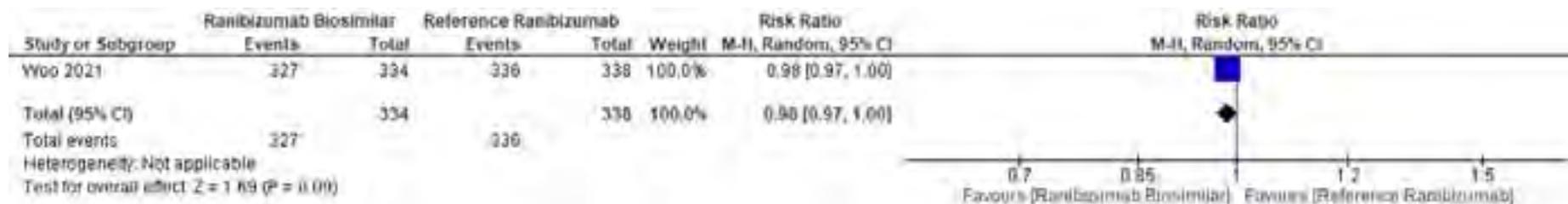
META-ANALISI

ESITI DI SICUREZZA

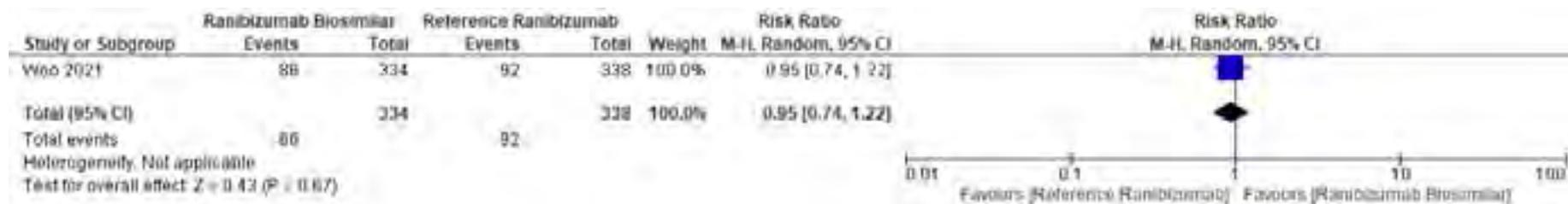
Funzione visiva: Variazione dal baseline in acuità visiva (BCVA) a 8 - 12 settimane misurata tramite logMAR scale (ETDRS) chart.



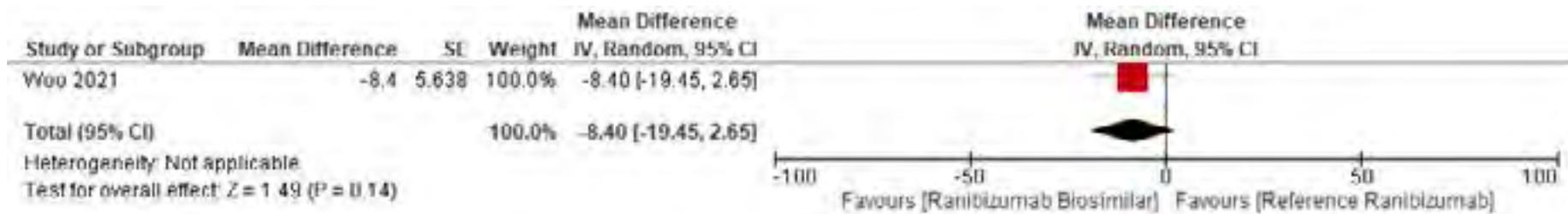
Proporzione di partecipanti che hanno perso meno di 15 lettere in BVCA dal baseline (24 a 48 settimane)



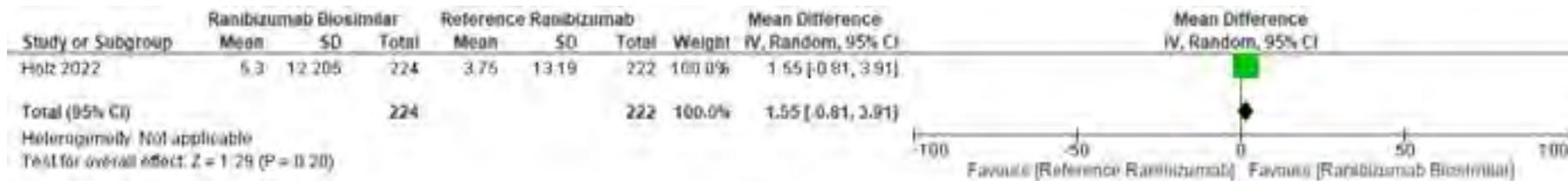
Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥ 15 lettere alla scala ETDRS) (24 settimane)



Variazione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain con l'utilizzo dell'OCT (optical coherence tomography) (4 - 12 settimane)

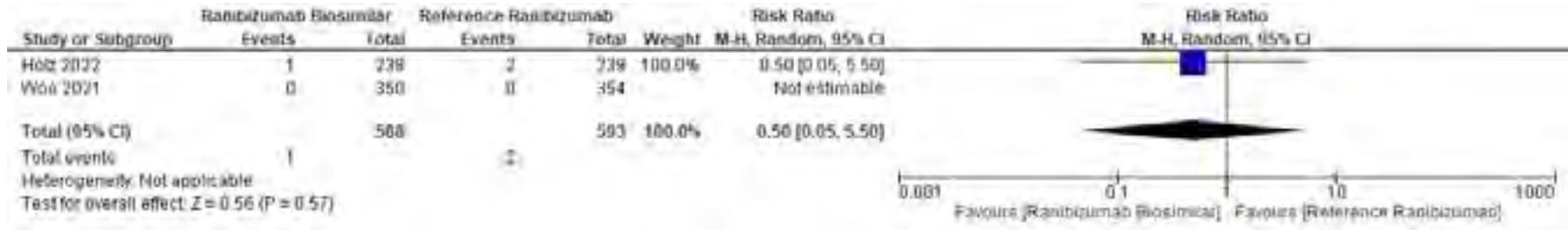


Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25) -variazione dal baseline a 24 - 48 settimane (misurazione autoriferita delle salute correlata alla vista)

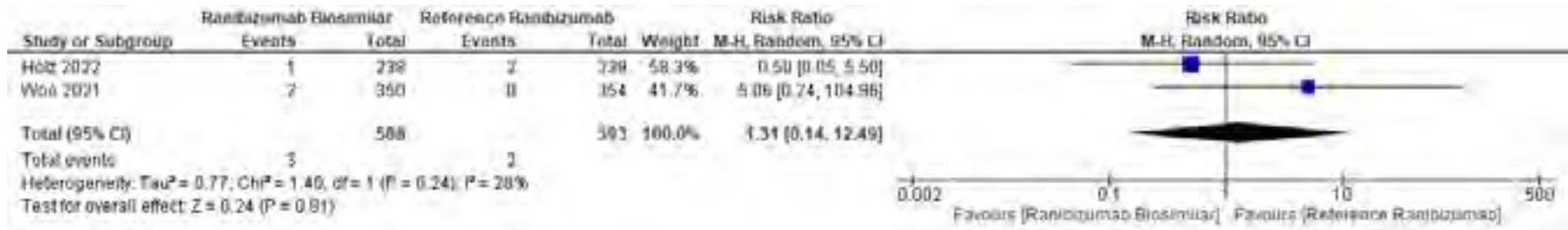


ESITI DI SICUREZZA

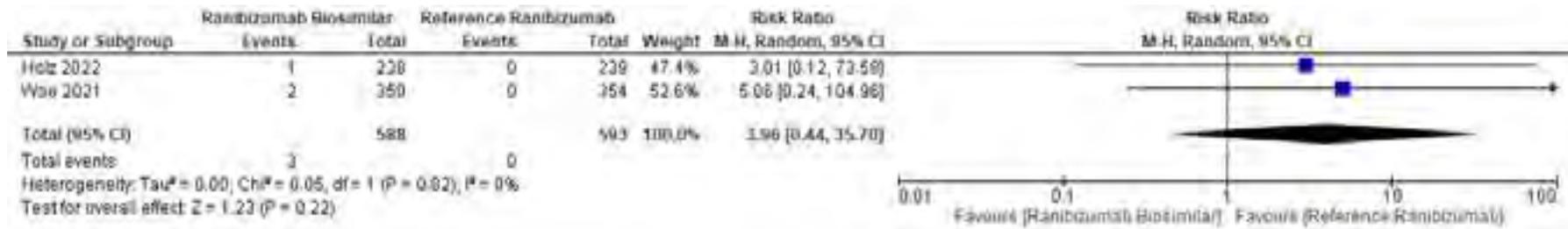
Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (48-52 settimane)



Eventi avversi: endoftalmiti infettivi (48-52 settimane)

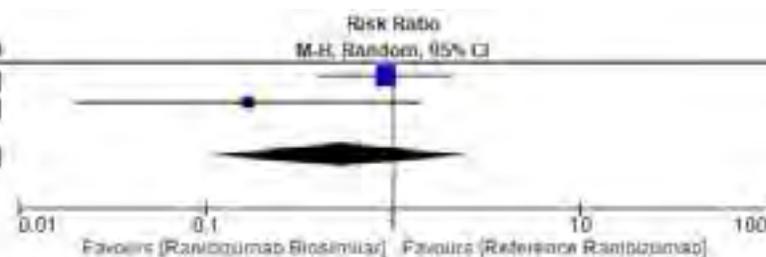


Eventi avversi oculari: infiammazione intraoculare (IOI) (48-52 settimane) (Woo 2021: vitriti e iridocicliti; Holz 2022: iridocicliti)



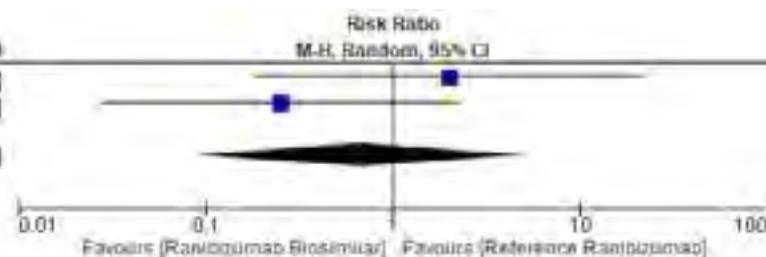
Eventi avversi oculari: Aumento pressione intraoculare (48-52 settimane)

Study or Subgroup	Rambuzumab Biosimilar		Reference Rambuzumab		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Holt 2022	11	238	12	238	66.7%	0.92 [0.41, 2.04]
Woo 2021	1	350	8	354	33.3%	0.17 [0.02, 1.39]
Total (95% CI)		588		393	100.0%	0.52 [0.11, 2.58]
Total events		12			18	
Heterogeneity: Tau ² = 0.03, Chi ² = 2.25, df = 1 (P = 0.13); I ² = 56%						
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.43)						



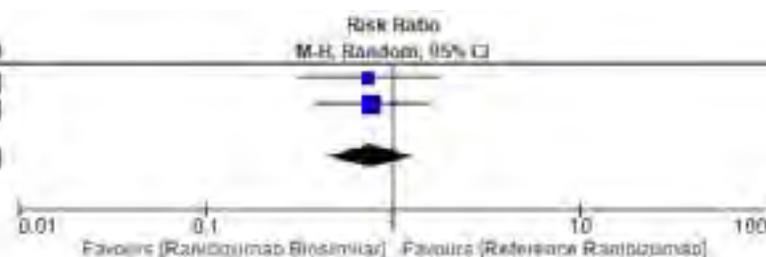
Proporzione di pazienti deceduti (morte non correlata o di origine non riportata)

Study or Subgroup	Rambuzumab Biosimilar		Reference Rambuzumab		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Holt 2022	2	238	1	238	47.1%	2.01 [0.18, 22.00]
Woo 2021	1	350	4	354	52.9%	0.25 [0.03, 2.25]
Total (95% CI)		588		393	100.0%	0.67 [0.09, 5.12]
Total events		3			5	
Heterogeneity: Tau ² = 0.79, Chi ² = 1.58, df = 1 (P = 0.21); I ² = 37%						
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.70)						

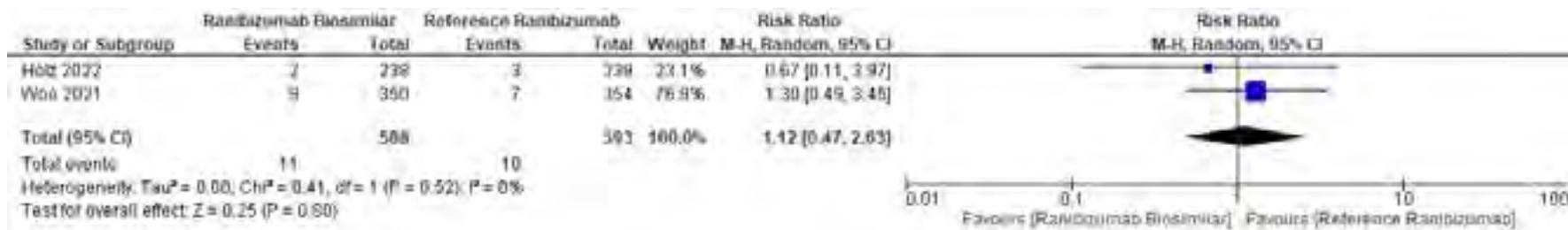


Sviluppo di anticorpi anti-farmaco

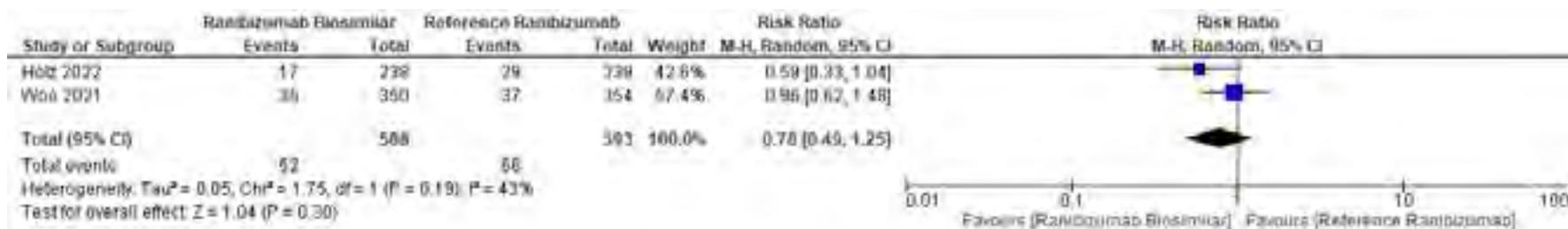
Study or Subgroup	Rambuzumab Biosimilar		Reference Rambuzumab		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Holt 2022	9	229	12	225	39.4%	0.74 [0.32, 1.71]
Woo 2021	14	330	18	327	60.6%	0.77 [0.39, 1.52]
Total (95% CI)		559		552	100.0%	0.76 [0.45, 1.29]
Total events		23			30	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00, Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.94); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)						



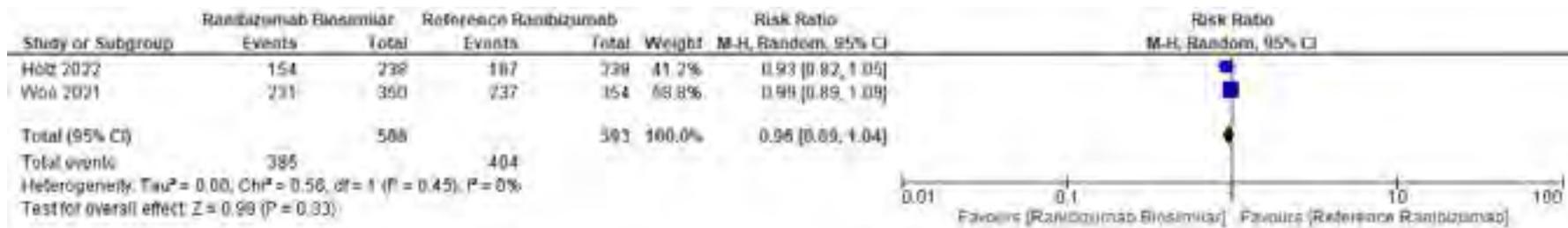
Proporzione di partecipanti che ha avuto almeno un evento avverso oculare grave durante il periodo di studio (inclusa la perdita dell'acuità visiva, la emorragia retinica, le endoftalmiti e l'infiammazione intraoculare (IOI))



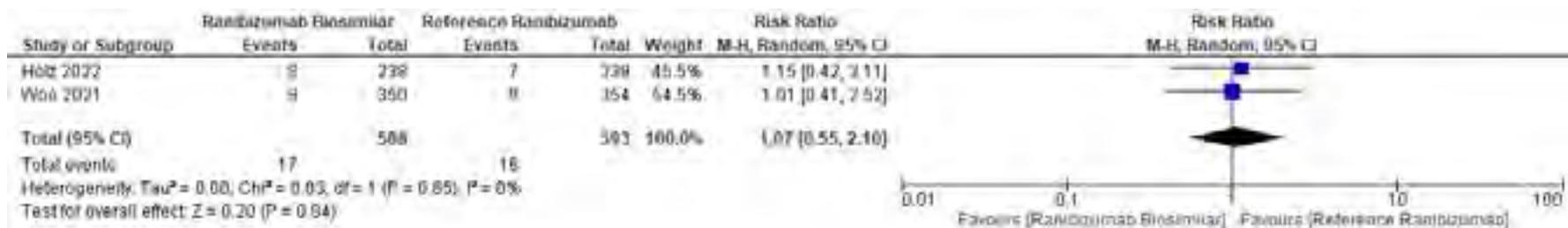
Proporzione di partecipanti che ha avuto almeno un evento avverso grave non oculare (quali fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia o danno renale acuto, ma non limitati a questi) durante il periodo di studio



Proporzione di partecipanti con eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs, treatment-emergent adverse events) (TEAEs)



Proporzione di partecipanti con eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs) che hanno condotto a discontinuazione del trattamento o a morte



APPENDICE 1I. Tabelle di evidenza GRADE

Question: Anti-VEGF biosimilar compared to Reference drug for AMD neovascolare

Setting: qualsiasi

Bibliography: . Holz 2022; Woo 2021

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-VEGF biosimilar	Reference drug	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Funzione visiva: Variazione dal baseline in acuità visiva (BCVA) a 8 - 12 settimane misurata tramite logMAR scale (ETDRS) chart.

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	334	338	-	MD 0.68 lower (1.6 lower to 0.23 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Proporzione di partecipanti che hanno perso meno di 15 lettere in BVCA dal baseline (24 a 48 settimane)

1	randomised trials	not serious	not serious ^b	not serious	not serious	none	327/334 (97.9%)	336/338 (99.4%)	RR 0.98 (0.97 to 1.00)	20 fewer per 1.000 (from 30 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	--------------------------	-------------	-------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	--------------	-----------

Proporzione di pazienti che ottengono miglioramento dell'acuità visiva corretta (misurata come aumento ≥15 lettere alla scala ETDRS) (24 settimane)

1	randomised trials	not serious	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	86/334 (25.7%)	92/338 (27.2%)	RR 0.95 (0.74 to 1.22)	14 fewer per 1.000 (from 71 fewer to 60 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-VEGF biosimilar	Reference drug	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Variatione dello Spessore Retinico Centrale misurato con OCT Spectral Domain con l'utilizzo dell'OCT (optical coherence tomography) (4 - 12 settimane)

1	randomised trials	not serious	not serious ^b	not serious	serious ^a	none	342	338	-	MD 8.4 lower (19.45 lower to 2.65 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Qualità della vita correlata alla vista, misurata con strumenti validati (es NEI VFQ 25) -variazione dal baseline a 24 - 48 settimane (misurazione autoriferita delle salute correlata alla vista)

1	randomised trials	not serious	not serious ^b	not serious	serious ^a	none	224	222	-	MD 1.55 higher (0.81 lower to 3.91 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	--------------------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Eventi acuti cardiovascolari: stroke, infarto miocardico, morte di sospetta origine cardiovascolare (48-52 settimane)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	1/588 (0.2%)	3/593 (0.5%)	RR 0.33 (0.04 to 3.20)	3 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 11 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Eventi avversi: endoftalmiti (48-52 settimane)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	3/588 (0.5%)	2/593 (0.3%)	RR 1.31 (0.14 to 12.49)	1 more per 1.000 (from 3 fewer to 39 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	--	-------------	----------

Eventi avversi oculari: infiammazione intraoculare (IOI) (48-52 settimane) (Woo 2021: vitriti e iridociclit; Holz 2022: iridociclit)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-VEGF biosimilar	Reference drug	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	3/588 (0.5%)	0/593 (0.0%)	RR 3.96 (0.44 to 35.70)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

Eventi avversi oculari: Aumento pressione intraoculare (48-52 settimane)

2	randomised trials	not serious	serious ^e	not serious	very serious ^d	none	12/588 (2.0%)	18/593 (3.0%)	RR 0.52 (0.11 to 2.58)	15 fewer per 1.000 (from 27 fewer to 48 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Morte (morte non correlata o di origine non riportata)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	3/588 (0.5%)	5/593 (0.8%)	RR 0.67 (0.09 to 5.12)	3 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	-------------	-----------

Sviluppo di anticorpi anti-farmaco

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	23/559 (4.1%)	30/552 (5.4%)	RR 0.76 (0.45 to 1.29)	13 fewer per 1.000 (from 30 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Proporzione di partecipanti con eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs) che hanno condotto all'interruzione del trattamento o morte

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-VEGF biosimilar	Reference drug	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	17/588 (2.9%)	16/593 (2.7%)	RR 1.07 (0.55 to 2.10)	2 more per 1.000 (from 12 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. Imprecision: Abbassato di 1 livello per ampi intervalli di confidenza non significativi
- b. non applicabile per presenza di un solo studio nell'analisi
- c. Imprecisione: Abbassato di 1 livello per intervalli di confidenza che includono sia benefici che danni
- d. Imprecisione: Abbassato di 2 livelli per ampi intervalli di confidenza che includono sia benefici che danni e OIS non raggiunto
- e. Abbassato di un livello per inconsistenza per I²=56%

Executive Summary – Surveillance Report 2025

Anti-VEGF per la Degenerazione Maculare Legata all'Età (AMD) Neovascolare

OTTOBRE 2025

OBIETTIVO

Aggiornare le evidenze a supporto delle raccomandazioni cliniche sull'uso dei farmaci anti-VEGF, inclusi i biosimilari, per il trattamento dell'AMD neovascolare. L'aggiornamento mira a verificare se nuove pubblicazioni modifichino l'attuale livello di certezza delle prove relative a efficacia, sicurezza e regimi terapeutici, in coerenza con il processo di sorveglianza continua delle Linee Guida.

METODOLOGIA

Il 29 maggio 2025 le strategie di ricerca delle Clinical Questions della Linea Guida sono state rilanciate nei database PubMed, Embase, CINAHL e Cochrane Library. Sono stati inclusi gli studi pubblicati successivamente all'ultimo aggiornamento utile. La valutazione ha seguito i principi GRADE per stimare il livello di certezza dell'evidenza e l'impatto potenziale sulle raccomandazioni esistenti.

RISULTATI PER QUESITO CLINICO

Quesito	Nuove evidenze identificate	Principali risultati	Certezza GRADE	Impatto sulla raccomandazione
Q1 Confronto tra anti-VEGF (efficacia/sicurezza)	Lin et al., Indian J. Ophthalmol., 2024	Nessuna differenza significativa nei rischi sistemici tra bevacizumab, ranibizumab e aflibercept.	Bassa	Conferma
Q2 Regimi di trattamento e monitoraggio	Kobayashi et al., BMC Ophthalmol., 2025	Regime Treat-and-Extend (TAE) con brolucizumab: stabilità visiva a 3 anni con minore numero di iniezioni.	Bassa	Conferma
Q3 Biosimilari vs Originator	Sunaga et al., Cochrane Rev., 2024	Efficacia e sicurezza comparabili; evidenze limitate nel lungo termine.	Moderata	Conferma

SINTESI E CONCLUSIONI

- Le nuove evidenze pubblicate tra 2024 e 2025 non modificano le raccomandazioni vigenti della Linea Guida nazionale.
- Tutti i farmaci anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept e brolucizumab) mantengono un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile.
- Il regime Treat-and-Extend (TAE) continua a rappresentare una strategia valida per il mantenimento dei risultati visivi con ridotto burden terapeutico.
- I biosimilari anti-VEGF risultano opzioni clinicamente comparabili agli originator, sebbene siano necessari ulteriori dati di follow-up prolungato.

CONCLUSIONE GENERALE

L'attività di sorveglianza conferma la validità, l'attualità e la solidità delle raccomandazioni esistenti sulle terapie anti-VEGF per AMD neovascolare. Nessuna revisione sostanziale delle raccomandazioni è attualmente richiesta. Il prossimo ciclo di aggiornamento è previsto entro ottobre 2026, salvo emergano nuove evidenze di impatto clinico rilevante.

Conflitti di interesse

Nome e Cognome: MARIA (ADELAIDE) BAGLIO
 Codice Fiscale: BGLMRA71C529791R
 Titolo di studio: DIPLOMA SCUOLA INFERMIERE e MASTER 1° LIVELLO
 Ente/organizzazione di appartenenza: AICO referente FENOPI
 E-mail: adelaidelbaglio@gmail.com

Argomento/titolo della LG: LINEE GUIDA: TERAPIE INTRAVITREALI. GESTIONE CLINICA E TERAPIA DELLA DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE LEGATA ALL'ETA'
 Ruolo previsto nella produzione della LG (nei casi dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence Review Team
 Developer
 Reviewer
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI, IN QUALITÀ DI INFERMIERE

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai tuoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 1a Impiego Sì No
 1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No
 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 27/10/2025

Firma: [Firma]

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 27/10/25

Firma: [Firma]

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 27/10/25

Firma: [Firma]

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (Incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. La impiego. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarata, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Nome e Cognome: Alberto PIATTI
 Codice Fiscale: PTTLRT62D18G651S
 Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
 Ente/organizzazione ASL TOS di appartenenza:

E-mail: alberto.piatti18@gmail.com

Argomento/titolo della LG: GESTIONE CLINICA E TERAPIA DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA'

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL IN QUALITÀ DI OTTALMOLOGO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Sì No

1b Consulenza

Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominati, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica) Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego; Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

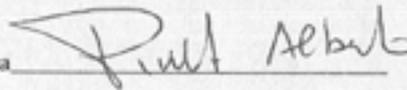
Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 30/11/22

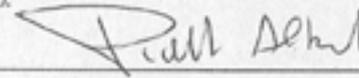
Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

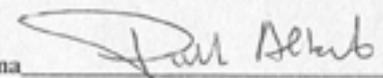
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 30/11/22

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 30/11/22

Firma 

Nome e Cognome: Speranza Lorenza

Codice Fiscale: 80182745074501W

Titolo di studio: Laurea Med e Chir - spec. Oftalmologia

Ente/organizzazione _____ di _____ appartenenza _____

Asl Roma 3

E-mail: speranza.lorenza @ aslrroma3

Argomento/titolo della LG: terapie intravitreali

Ruolo previsto nella produzione della LG (in caso dei membri del panel, specificare il profilo)

- Esempi:*
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence Review Team
 Developer
 Editor
 Membro del Team per la Validazione Economica, ecc.

scrittore

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 1a Impiego Sì No
 1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No
 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o la trust non

nominati, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo. Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. Ia impiego Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenerziata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è svolta l'attività relativa all'interesse.	Specificare il soggetto cui si riferisce al soggetto stesso (per esempio me-medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nei documenti finali della LG.

Data: 29 / 10 / 2024

Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

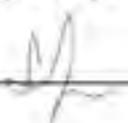
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29 / 10 / 2024

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 29 / 10 / 2024

Firma 

Nome e Cognome: Giuseppe Lo Giudice

Codice Fiscale: LGDGPP70T21F158Z

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione Ospedali Riuniti Padova Sud di Monselice/Schiavonia - PD appartenenza: ULSS6 - Euganea

E-mail: giuseppe.logiudice @ aulss6.veneto.it

Argomento/titolo della LG: _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Relatore

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel di esperti in qualità di oftalmologo, Developer

Membro dell' Evidence Review Team

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Sì No

1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. la impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in strutture convenzionate del SSN, ecc.	Esportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 27 / 08 / 2025

Firma: Giuseppe Lo Giudice

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 27 / 08 / 2025

Firma: Giuseppe Lo Giudice

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 27 / 08 / 2025

Firma: Giuseppe Lo Giudice

Nome e Cognome: Medea Antonio Gerardo

Codice Fiscale: MDENNG56M12B792O

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione SIMG di appartenenza:

E-mail: medea.gerardo alice.it

Argomento/titolo della LG: LG intravitreali

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence-Review Team
 Reviewer
 Editor
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

membro del team di esperti in qualità di medico di medicina generale

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Sì No
 1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No
 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No

6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. la impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in strutture convenzionate del SSN, ecc.	Esportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 26/08/2025

Firma *Genaro Tosta*

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 26/08/2025

Firma *Genaro Tosta*

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. lgs. 196/2003.

Data: 26/08/2025

Firma *Genaro Tosta*

Nome e Cognome: DAVIDE PUTIGNANO

Codice Fiscale: PTGDD90C26 L219E

Titolo di studio: ORTOPTISTA e ASS. IN OTALMICOLOGIA

Ente/organizzazione di appartenenza:

E-mail: d.putignano.ortottica@gmail.com

Argomento/titolo della LG: GESTIONE CLINICA e TERAPIA DELLA DEG. MACULARE LEGATA ALL'ETA'

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità con
Ottolista - Rappresentante Aionas

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Sì No

1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica) Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

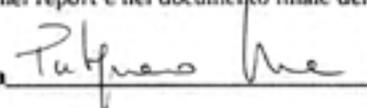
Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 14/12/22

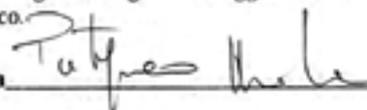
Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

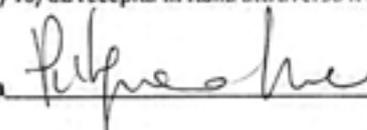
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 14/12/22

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 14/12/22

Firma 

Nome e Cognome: Antonio Scialdone

Codice Fiscale: SCLNTN54P25A243F

Titolo di studio: Diploma di laurea Medicina Chirurgia - Specializzazione Oculistica

Ente/organizzazione _____ di _____ appartenenza: _____

E-mail: ocuscialdo@gmail.com

Argomento/titolo della LG: LG Intravitreali

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence-Review Team
 Reviewer
 Editor
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel di esperti in qualità di oftalmologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 1a Impiego Sì No
- 1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
<p>Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria.</p> <p>Ad es. la impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in strutture convenzionate del SSN, ecc.</p>	<p>Esportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>	<p>Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.</p>	<p>Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.</p>	<p>Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

Domande 5-6

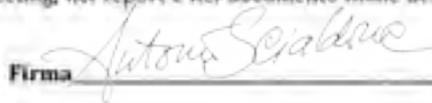
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 30/09/2025

Firma



DICHIARAZIONE

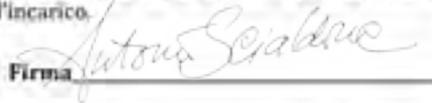
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 30/09/2025

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. lgs. 196/2003.

Data: 30/09/2025

Firma



nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. la impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in strutture convenzionate del SSN, ecc.	Esportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 25/08/2025

Firma Sicuri Vigli

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 25/08/2025

Firma Sicuri Vigli

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 25/08/2025

Firma Sicuri Vigli

Nome e Cognome: IGNAZIO GRATTAGLIANA
 Codice Fiscale: GRTGN762A29A662I
 Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
SPEC. MEDICINA INTERNA
 Ente/organizzazione di appartenenza: SING

E-mail: studiomedico@grattagliano.it

Argomento/titolo della LG: INTRAVITREALI

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / oftalmologo / infermiere assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / caregiver / ecc.
 Membro dell'Incidence Review Team
 Developer
 Referee
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "SI", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a. Impiego: SI NO
 1b. Consulenza: SI NO

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a. Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti: SI NO
 2b. Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida: SI NO

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessario di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a. Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b. Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a. Brevetti, marchi registrati o copyright (incluso le domande in sospeso) Sì No
- 4b. Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a. Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b. Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a. Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b. Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica). Sì No
- 6c. Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi) per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d. Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessaria, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
<p>Specificare il numero originale della domanda e la categoria.</p> <p>Ades. Ta Impiegati Dirigente medico dipendente A.S./ terapista in struttura convenzionata del SSN, ecc.</p>	<p>Ripartire il nome della società, azienda, ente per il quale si è copiate l'attività relativa all'interesse.</p>	<p>Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio un medico), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>	<p>Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>	<p>Indicare "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE: Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 25/8/2025

Firma: [Firma]

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 25/8/2025

Firma: [Firma]

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 25/8/2025

Firma: [Firma]

Nome e Cognome: CLAUDIO BUCOLOCodice Fiscale: BCLCLD64H24C351YTitolo di studio: DOTTORATO DI RICERCAEnte/organizzazione UNIVERSITA' DI CATANIA di appartenenza:E-mail: claudio.bucolo @ unict.itArgomento/titolo della LG: iniezioni intravitreali di farmaci per il trattamento le degenerazioni retiniche

Ruolo previsto nella produzione della LG [nel caso dei membri del panel, specificare il profilo]

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la concezione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di Farmacologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Sì No 1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
<p>Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria.</p> <p>Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.</p>	<p>Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>	<p>Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.</p>	<p>Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.</p>	<p>Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 10/02/22

Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 10/02/22

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 10/02/22

Firma 

Nome e Cognome: FILIPPO DRAGO

Codice Fiscale: DRGFPP54T05C342U

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Ente/organizzazione UNIVERSITÀ di Catania appartenenza: PROFESSORE ORDINARIO

E-mail: f.drago @ unict.it

Argomento/titolo della LG: Somministrazione intravitreali per le maculopatie

Ruolo previsto nella produzione della LG (nei caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:
 Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / ingegnere / infermiere / assistente sociale / ecc.
 Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.
 Membro dell'Evidence Review Team
 Developer
 Referee
 Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel in qualità di esperto

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 1a Impiego Sì No
- 1b Consulenza Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Sì No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Sì No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
<p>Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria.</p> <p>Ad es. in impiego: Dirigente medico/ dipendente ASI/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.</p>	<p>Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>	<p>Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro.</p>	<p>Si consiglia di specificare se è un importo generaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo.</p>	<p>Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

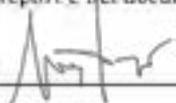
Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 12 / 02 / 2022

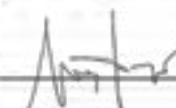
Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

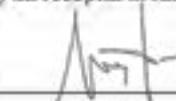
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 12 / 02 / 2022

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 12 / 02 / 2022

Firma 

Dichiarazioni



Roma, 25 luglio 2025

Io sottoscritto, Dott.ssa Alessandra Balestrazzi, Presidente e Legale Rappresentante di AIMO Associazione Italiana Medici Oculisti ETS

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Balestrazzi', followed by a small dot.

Dott. ssa Alessandra Balestrazzi
Presidente AIMO ETS



Roma, 25 luglio 2025

Io sottoscritto, Dott. ssa Alessandra Balestrazzi, Presidente e Legale Rappresentante di AIMO Associazione Italiana Medici Oculisti ETS

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida descritte nella sezione metodologica;
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati

In fede

Dott. ssa Alessandra Balestrazzi
Presidente AIMO ETS