



Conoscere i Trattamenti Disponibili e i Migliori Risultati Ottenibili nella Degenerazione Maculare Legata All'Eta'

Resoconto dell'International Expert Summit
Tenutosi a Berlino, Germania, nel Novembre 2011

PUNTI CHIAVE

1. Gran parte dei pazienti colpiti da degenerazione maculare legata all'età non riceve i trattamenti ottimali necessari a preservare la vista e ad evitarne la perdita irreversibile.

- Una diagnosi tempestiva un trattamento precoce e mirato incidono molto sul risultato ottenibile, ma per questo è necessario avere rapido accesso a specialisti della retina, trattamenti appropriati e monitoraggio regolare della terapia.
- L'accesso a terapie anti-VEGF deve essere più uniforme.
- I costi congiunti per le terapie anti-VEGF o per i controlli con OCT spesso sono gravosi o inaccessibili.
- Anche quando le terapie anti-VEGF sono disponibili, il numero delle iniezioni praticabili a un paziente può essere limitato dalle sue possibilità economiche.
- I pazienti dovrebbero poter ricevere le terapie migliori e anche se vengono proposti trattamenti off-label, i pazienti dovrebbero essere informati di tutti i rischi a cui vanno incontro.

2. Nuove terapie mirate e tecnologie diagnostiche – terapie anti-angiogeniche mirate al VEGF e la “Tomografia ottica a luce coerente Spectral Domain” (SD-OCT) – hanno prodotto un vero cambio di rotta nella diagnosi e nel trattamento delle malattie degenerative maculari legate all'età (AMD umida), la causa principale della cecità negli anziani. Circa 500.000 nuovi casi di AMD umida sono diagnosticati ogni anno. L'enorme impatto di questa rivoluzione nella diagnosi e nel trattamento della principale causa della perdita della visione negli anziani si riesce ancora a percepire in un campo che è passato dal non avere trattamenti efficaci ad averne quattro eccellenti (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) in appena sette anni.

- I pazienti faticano a sostenere il peso del mantenimento mensile di una terapia tanto efficace quanto invasiva.
- Gli oftalmologi specialisti della retina si trovano di fronte a centinaia di pazienti che rischiano di mettere a dura prova la loro capacità di curare efficacemente tutti i propri malati.
- I servizi sanitari nazionali e le assicurazioni private combattono quotidianamente con i costi sempre maggiori per le cure di questa malattia che richiede terapie costanti per tutta la vita del paziente.

PUNTI CHIAVE

3. Senza chiare linee guida, predomina una mentalità di frontiera. Specialisti della retina di diversi paesi o di differenti regioni all'interno dello stesso paese stanno già sviluppando approcci unici per diagnosticare e trattare la degenerazione maculare legata all'età. Se da una parte ci si aspetta – e si incoraggia - una sperimentazione con diversi regimi terapeutici durante cambiamento di paradigma, il è forte la necessità di sviluppare linee guida condivise in grado di portare beneficio a pazienti, specialisti retinici e contribuenti.

- Gli specialisti della retina e gli oftalmologi generici hanno bisogno di formazione sull'uso del SD-OCT e di linee guida per l'interpretazione delle immagini ottenute.
- I documenti di consenso devono dare definizioni chiare degli stadi della malattia e delle risposte terapeutiche possibili.
- Un'associazione professionale forte o un consorzio d'associazioni potrebbero creare delle linee guida per la pratica clinica che possano definire in modo efficace gli approcci per i diversi gruppi di pazienti.

4. C'è un forte bisogno sia di ricerca che di scienza translazionale per dare risposta a tutte quelle domande ancora insolte che rendono difficile diagnosi ottimali e il trattamento della AMD umida, nonostante le eccellenti terapie ad oggi disponibili.

- La patologia e la biologia molecolare della degenerazione maculare legata all'età sono ancora scarsamente comprese.
- Non ci sono biomarcatori per la diagnosi precoce della AMD, per la mutazione da secca a umida, o responso alla terapia.
- L'intero ruolo del VEGF e di altri fattori di crescita nell'etiologia della AMD è poco chiaro.
- Non i conoscono risultati a lungo termine delle terapie anti-VEGF.
- La differenza fra non rispondenti, pazienti che necessitano di trattamenti a lungo termine e quelli che riescono a concludere con successo il ciclo di terapie, non è ancora stata identificata.

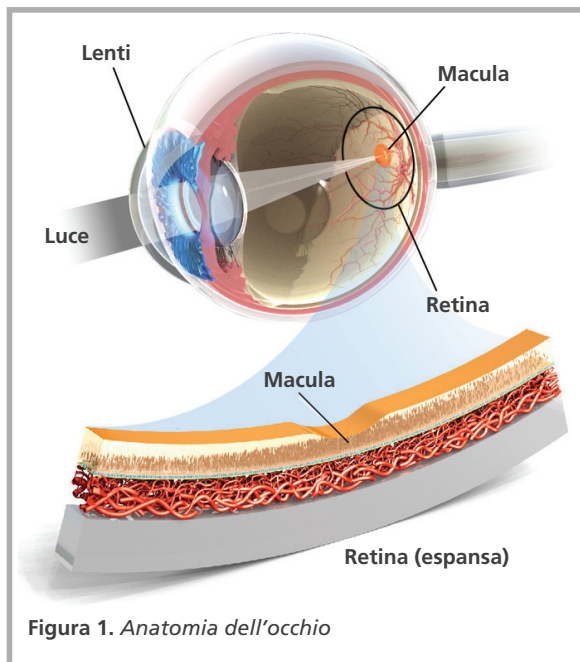
Indice

Punti Chiave	i
Introduzione	
• Cos'è la AMD	1
• Un Cambiamento di Paradigma	2
• Il Vertice fra Esperti	4
• Il Ruolo della Angiogenesis Foundation	5
Lo Stato Attuale	
• Definizione dello Stato sulla Gestione dell'AMD	6
• Attuale Comprensione della Biologia e della Progressione della AMD	7
• Analisi Comparativa delle Terapie Attuali e Future per la AMD	8
• Angiogenesi – Lezioni dall'Oncologia	8
Dove Vogliamo Essere	10
• Barriere e Priorità	12
Soluzioni di Sviluppo	
• Portare i Pazienti nel Sistema	15
• Comprendere la Malattia: Un Percorso Verso Interventi Migliori	17
• L'Analisi del Valore e l'Impegno a Ridurre i Costi	18
Sviluppare Un'Agenda di Ricerca	20
Azioni Raccomandate	21
Riferimenti	23
Riconoscimenti	24

Introduzione

Cos'è la AMD

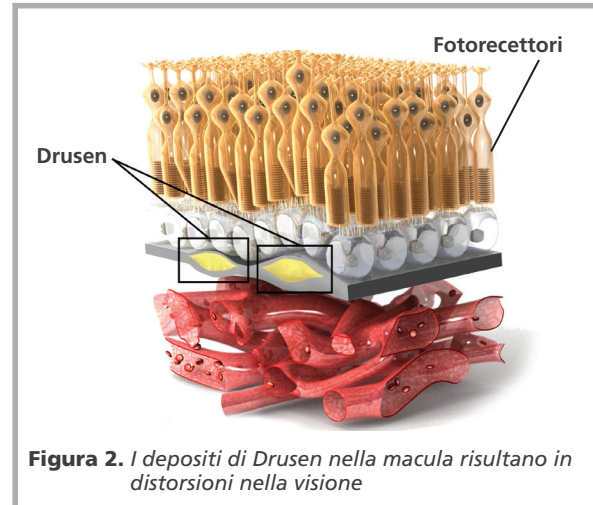
La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è una malattia associata all'invecchiamento, che distrugge lentamente la visione centrale, necessaria per leggere, riconoscere i volti, guidare e in generale vedere in modo nitido. Come suggerisce il nome, la AMD colpisce la macula, una parte dell'occhio situata al centro della retina, il tessuto fotosensibile del segmento posteriore dell'occhio. La macula serve per vedere in modo dettagliato.



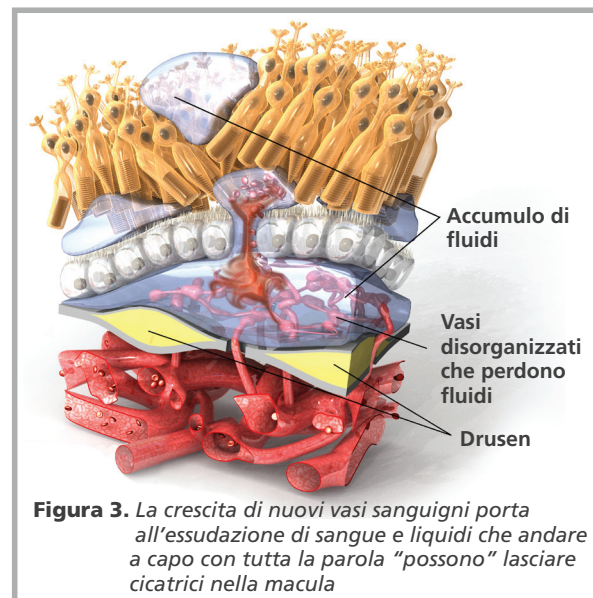
Esistono due tipi di AMD, la forma 'secca' e quella 'umida'. Entrambe le forme possono colpire uno o entrambi gli occhi, anche se la AMD presente in un occhio solo pare aumentare le probabilità di sviluppo anche nell'altro. Nessuna forma di AMD è dolorosa e per questo può non essere riconosciuta finché i danni alla vista sono palesi. Quando la AMD colpisce solo un occhio, spesso non si riesce a notare perché il cervello usa la visione del secondo occhio per compensare il deficit del primo.

La AMD secca, la forma più comune di degenerazione maculare, è caratterizzata da un accumulo di drusen, piccoli depositi giallastri che si formano sotto la macula. Man mano che il numero o il volume delle drusen cresce, le cellule nella retina possono danneggiarsi, producendo

distorsioni nella vista che si notano soprattutto nella lettura. La AMD secca normalmente non provoca la perdita totale della visione centrale.



La AMD umida è la forma più seria della malattia. Per ragioni ancora poco chiare, dal 10 al 15% degli adulti affetti da AMD secca avanzano fino alla forma umida, sviluppando una crescita abnorme dei vasi sanguigni al di sotto della macula. La crescita dei nuovi vasi, conosciuta anche come angiogenesi, può portare all'essudazione di sangue e fluido che a sua volta crea cicatrici sul tessuto maculare e retinico, producendo una rapida perdita della vista, purtroppo di tipo permanente. Fra i primi segnali della comparsa dell'AMD umida, si ha la distorsione delle linee dritte, che appaiono mosse.



Nella maggior parte del mondo, la degenerazione maculare legata all'età è una malattia scarsamente approssiata, nonostante sia la causa principale della cecità fra gli ultrasessantacinquenni. Nel 2009, l'U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha stimato che circa 1.8 milioni di Americani sono affetti da AMD umida e che ulteriori 7.3 milioni sono a grave rischio. A circa 200,000 Americani viene diagnosticata la AMD umida ogni anno e il CDC stima che il numero di malati raggiungerà i 2.95 milioni nel 2020.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che la AMD umida colpisce 3 milioni di persone in tutto il mondo, ed è la causa dell'8.7 per cento di tutti i casi di cecità e del 50% della cecità nei paesi industrializzati. L'OMS ritiene che questi numeri raddoppieranno entro il 2020, al passo con l'invecchiamento della popolazione dei paesi industrializzati.



Figura 4. Esempio di distorsione della visione centrale causata da AMD umida

Un Cambiamento di Paradigma

Il campo di ricerca angiogenica, intrapreso negli anni '60, ha compiuto passi impensabili negli anni '90, culminando nell'identificazione degli approcci per il trattamento specifico per controllare la crescita di vasi sanguigni indesiderati in malattie come il cancro o patologie della pelle, fino anche a disordini della vista causati dalla crescita abnorme di vasi sanguigni come, appunto, la AMD umida. Al momento, oltre 10000 laboratori in tutto il mondo sono coinvolti nella ricerca sull'angiogenesi, e oltre 5 miliardi di Dollari Americani sono stati investiti nella ricerca sullo sviluppo dei trattamenti. Il potenziale della medicina basata sull'angiogenesi per far progredire la medicina moderna è stato

paragonato a quello degli antibiotici, che nel ventesimo secolo hanno trionfato su molte malattie mai sconfitte prima.

Nel dicembre 2004, la prospettiva cambiò radicalmente per i pazienti affetti da AMD umida e gli specialisti della retina, quando la U.S. Food and Drug Administration (FDA) approvò il Macugen® (pegaptanib), il primo inibitore angiogenico ad essere stato sviluppato con successo per curare la AMD umida: un medicinale in grado di rallentare il tasso di perdita della visione. La terapia anti-angiogenica, mirata a fermare la crescita abnorme di vasi sanguigni, fu così riconosciuta come una classe a parte di trattamenti.

Nel giugno del 2006, un farmaco ancora più efficace, il Lucentis® (ranibizumab), fu approvato per il trattamento della AMD umida. Proprio come il Macugen, il Lucentis interferisce con una piccola proteina conosciuta come fattore di crescita endoteliale-vascolare (VEGF). Questo fattore di crescita stimola proprio l'angiogenesi, il fenomeno alla base della AMD umida. Studi clinici hanno dimostrato che il 95% dei pazienti trattati con un'iniezione mensile di Lucentis nell'occhio riuscivano a mantenere la vista per tutto il periodo della terapia. Inoltre, circa il 40% dei pazienti trattati con il Lucentis per un anno ha mostrato un netto miglioramento acuità visiva, abbastanza da recuperare forse il 20-40% della vista nell'occhio trattato. Ad oggi il Lucentis è stato approvato in oltre 100 paesi di tutti i continenti, esclusa l'Antartide.

Per la prima volta, i medici potevano offrire ai propri pazienti l'opportunità di salvare la vista e in alcuni casi persino di invertire il processo di perdita irreversibile. Il principale punto a sfavore di questa nuova terapia è il costo, circa \$2,000 per iniezione, e il peso che questo ha sia su chi riceve che su chi deve prescrivere la terapia. Poco prima che il Lucentis venisse approvato dalla U.S. FDA, gli specialisti della retina stavano sperimentando un altro agente anti-VEGF, l'Avastin® (bevacizumab), che aveva avuto grandi successi nella cura del cancro e che nel 2004 era stato approvato per il trattamento del cancro coloretale, oggi diffuso anche per il trattamento di altri tipi di tumori. L'Avastin è una molecola molto più grande, conosciuta come anticorpo monoclonale, da cui deriva il Lucentis, un farmaco molto più piccolo.

Purtroppo però l'Avastin non è fra i farmaci indicati per le malattie degli occhi e i produttori non lo preparano in dosi standard o in formule

approvate per l'applicazione oculare dalle autorità competenti. Tuttavia è stata dimostrata la sua efficacia e l'utilizzo off-label dell'Avastin per il trattamento della AMD umida costa solamente \$50 ad iniezione. E' necessario che l'Avastin, nel formato distribuito per il trattamento del cancro, sia diluito per ottenere la quantità indicata per il trattamento degli occhi. Ci sono stati pareri contrastanti sull'uso di questo metodo, a causa di infezioni associate a tecniche farmaceutiche di bassa qualità durante il processo di diluizione. Test clinici hanno confrontato il Lucentis all'Avastin provando che entrambi sono efficaci a fermare il progredire della malattia e a ristabilire l'acuità visiva, almeno durante il primo anno di trattamento.

Il 18 novembre 2011, un terzo farmaco anti-VEGF, Eylea® (aflibercept), ha ricevuto l'approvazione FDA per il trattamento della AMD umida. L'8 Marzo 2012, Eylea è stato approvato anche in Australia. Basato su una tecnologia che fonde insieme le proteine per neutralizzare il VEGF e bloccare l'angiogenesi, Eylea è stato progettato per essere somministrato con un'iniezione intraoculare una volta al mese per tre mesi consecutivi e poi una ogni due mesi. Da fine 2012, Eylea è approvato anche Europa e in Giappone.

Dopo sette anni di nuovi trattamenti per l'AMD umida con terapie anti-angiogenesi mirate contro il VEGF, si potrebbe pensare che oramai si sia a buon punto a livello di prevenzione contro questa malattia eliminare uno spazio fra malattia e la virgola, principale causa di cecità nelle fasce d'età più avanzate. Certamente, l'uso sempre più frequente in tutto il mondo di terapie anti-VEGF sta migliorando la qualità della vista di moltissimi pazienti affetti da AMD umida. Tuttavia, questo ha avuto un fortissimo impatto sulle vite professionali degli oftalmologi specializzati in disturbi della retina e sta intaccando le risorse economiche dei sistemi sanitari in un periodo in cui molti paesi industrializzati si trovano già a combattere con crisi finanziarie sempre più difficili. E se da una parte i pazienti traggono enormi benefici dalla terapia, molti non riescono ancora ad avere accesso a farmaci approvati, mentre altri sono costretti ad affrontare enormi sfide per sottoporsi ai trattamenti continui necessari a monitorare la propria condizione. I benefici di questo cambiamento di paradigma nella cura dell'AMD umida non è certo senza scotto, né per i pazienti, né per i medici. Ecco perché è così importante elaborare quanto prima un prospetto strategico dei benefici e delle sfide delle terapie, per migliorare la vita dei pazienti affetti da AMD umida.



Figura 5. *Discussione con moderatore durante l'Expert Summit di Berlino, Germania, 14 Novembre 2011*

Il Vertice fra Esperti

Date le opportunità e le problematiche emerse insieme alla disponibilità di diverse terapie efficaci contro questa malattia e dato anche l'impatto rivoluzionario avuto sul settore in brevissimo tempo, è probabile che sia venuto il momento per gli esperti di fare un passo indietro e ripercorrere i progressi fatti, le sfide ancora da affrontare e tutte le questioni ancora irrisolte per i malati di AMD umida. La Angiogenesis Foundation, un'organizzazione no-profit la cui missione è di sconfiggere questa malattia attraverso il controllo della neovascolarizzazione, potrebbe avere tutte le carte in regola per assumere il ruolo di coordinatore neutrale di questo processo.

Dal 2009, la Angiogenesis Foundation si è dedicata alla degenerazione maculare e ha cercato di capire come applicare quanto appreso dal settore oncologico e della riparazione delle ferite in questa nuova area clinica. Come primo passo fondamentale, ha riunito un gruppo interdisciplinare formato da leader internazionali nel trattamento della AMD e nella scienza trasazionale riunendoli nel primo Vertice Internazionale d'Esperti nel campo della Degenerazione Maculare Legata all'Età tenutasi a Berlino, Germania, il 14-15 Novembre 2011. In questo incontro, i 16 esperti scelti hanno identificato, discusso e raggiunto accordi importanti su come applicare la terapia anti-angiogenica al trattamento della AMD

umida, il ruolo di un intervento tempestivo nella prevenzione della cecità causata dalla AMD umida, la sicurezza di un trattamento a lungo termine ripetuto nel tempo e il ruolo della terapia anti-angiogenica soppressiva cronica nei casi di AMD umida. Questi Fogli Informativi forniscono una panoramica delle discussioni avvenute e illustrano i passi necessari per migliorare il trattamento di questa patologia attraverso l'impiego di terapie anti-VEGF in modo da curare quante più persone possibili.

L'incontro non si è svolto in modo tradizionale ma piuttosto in un susseguirsi di interventi interattivi con discussioni alla pari mirate a stabilire un vero dialogo e a trovare accordi fra i partecipanti. Il vertice è iniziato con quattro brevi presentazioni sull'attuale stato delle terapie per la AMD umida e le conoscenze note ad oggi sulla biologia della AMD umida e dell'angiogenesi. Sotto la direzione del moderatore professionale, gli esperti si sono alternati fra discussioni mirate a definire gli obiettivi del settore in termini di diagnosi e trattamento della AMD umida e ad evidenziare le barriere ancora presenti sul cammino. Un grafico illustrava i punti chiave della discussione, dando la possibilità ai partecipanti di revisionare visivamente il contenuto delle proprie conversazioni man mano che venivano percorsi i diversi punti. Il gruppo, poi, ha suddiviso le barriere dividendole in due criteri: quelle che, se eliminate o ridotte, avrebbero avuto l'impatto maggiore sul futuro desiderato

per il settore, e quelle che avrebbero portato ad un'azione congiunta fra i membri della comunità AMD.

Durante il secondo giorno di incontro, gli esperti si sono focalizzati su questioni specifiche, dalla diagnosi precoce della AMD umida, all'intervento nel processo di malattia, fino a come mantenere la compliance del paziente. Il gruppo è poi passato ad analizzare la questione costi per i principali attori coinvolti nella sfera della AMD, come pazienti, medici, fornitori di trattamenti e contribuenti. Dopo aver esaurito gli argomenti per queste discussioni, gli esperti hanno sviluppato un calendario di ricerca identificando tutte quelle azioni che insieme avrebbero potuto far progredire il settore fino a raggiungere l'obiettivo di poter trattare quante più persone possibili nel modo più efficace ed efficiente possibile.

Il Ruolo dell'Angiogenesis Foundation

Fondata nel 1994, la Angiogenesis Foundation è la prima 501(c)(3) organizzazione no-profit al mondo rivolta a sconfiggere questa malattia attraverso un nuovo approccio

basato sull'angiogenesi, la crescita di nuovi vasi sanguigni nel corpo. Situata a Cambridge, MA, USA, la Angiogenesis Foundation vuole aiutare le persone a beneficiare della medicina angiogenica rendendo disponibili i trattamenti necessari per salvare loro la vita, la vista e gli organi altrimenti compromessi.

In quanto organizzazione scientifica, la Angiogenesis Foundation è indipendente da persone, istituzioni o entità commerciali e pertanto è in grado di offrire un approccio unico al raggiungimento dell'obiettivo di aiutare le persone a godere di una vita migliore, più lunga e più salutare. La Fondazione ha una profonda conoscenza dei fattori chiave di riuscita delle terapie per stimolare o inibire l'angiogenesi, nei diversi stadi della malattia, e delle sfide necessarie per ottimizzare le cure e i risultati con le tecnologie di nuova generazione. Con esperienza, tempo e risorse utili a comprendere le complesse necessità di tutte le persone coinvolte, inclusi pazienti, personale sanitario, medici, ricercatori, scienziati, capi d'industria, regolatori, legislatori, contribuenti e finanziatori, la Angiogenesis Foundation facilita le procedure che servono a raggiungere risultati sempre migliori per i pazienti. La sua filosofia è che tutti i pazienti possano trarre benefici una volta che i bisogni dei diversi gruppi coinvolti, sia nello sviluppo che nell'applicazione del trattamento, siano stati chiariti e soddisfatti.

Lo Stato Attuale

In apertura del vertice, quattro esperti hanno fornito 15 minuti di presentazione come prefazione alle discussioni che sarebbero seguite. Il Prof. Francesco Bandello, dell'Università Vita-Salute e dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, Italia, ha descritto lo stato attuale della gestione della AMD. Il Dr. Gemmy Chueng, del Singapore National Eye Center, ha riassunto le conoscenze attuali della biologia sulla AMD. Il Dr. Stephan Michels, del Triemli Hospital di Zurigo, Svizzera, ha presentato un'analisi comparativa delle terapie per la AMD. Il Dr. William Li, della Angiogenesis Foundation, ha discusso quanto appreso dalla terapia anti-angiogenica per il cancro.

diabete. Se l'AMD non viene diagnosticata ed opportunamente trattata, si perde la propria indipendenza, diventando oltre che dipendenti anche un peso per i membri della famiglia e in generale per la società.

Appare molto chiaro che se la malattia non viene trattata, la prognosi per i pazienti affetti da AMD risulta negativa e che il decorso naturale della malattia sia drammatico. Durante l'anno successivo alla diagnosi della AMD umida, i pazienti che non hanno seguito i trattamenti hanno perso in media dai due ai tre punti di vista.¹ Un recente studio condotto su diversi fattori ha riscontrato che l'età, il fumo, l'indice di massa corporea, la dimensione delle drusen, la presenza di AMD avanzata in uno dei due occhi e un polimorfismo a singolo nucleotide in cinque diversi geni, erano tutti associati in modo indipendente con la progressione¹ della malattia. Un altro studio ha fatto emergere che determinate caratteristiche della drusen erano anch'esse indicatori di un alto rischio di progressione della AMD umida.

¹ I cambiamenti nell'acuità visiva sono misurati in termini di numero di lettere e di linee perse o guadagnate durante la lettura di una cartella standard ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Ogni linea nell'ETDRS contiene 5 lettere.

Definizione dello Stato della Gestione dell'AMD

I pazienti anziani hanno bisogno della vista per mantenere la loro indipendenza, come ad esempio prendersi cura delle proprie condizioni mediche, come disturbi cardiaci e



Figura 6. Flusso schematico dell'International Expert Summit

La buona notizia è che il decorso naturale della AMD non è immutabile. Diversi test clinici hanno riscontrato che la terapia antiangiogenica mirata al VEGF blocca la progressione della malattia e in alcuni pazienti è stata anche in grado di invertire parzialmente la perdita di visione. In due diversi studi clinici, il paziente modello in terapia mensile con iniezioni di Lucentis, recuperava rapidamente l'acuità visiva. Dopo un anno di terapia, il paziente modello riguadagnava quasi due punti di vista che rimaneva stabile nel corso di tutto l'anno successivo^{2,3}.

Un altro test clinico ha dimostrato che circa il 40% dei pazienti in terapia con Lucentis riusciva a mantenere il recupero in acuità visiva con dosi meno frequenti dopo le prime tre iniezioni⁴. La distinzione fra quei pazienti che mantengono o non mantengono quanto recuperato con iniezioni meno frequenti appare evidente dopo circa 60 giorni, dopo la terza iniezione. Data la natura cronica della AMD, non è ancora chiaro con quanta poca frequenza si possano somministrare i trattamenti o se ci siano pazienti in grado prima o poi di terminare la terapia.

Seda un lato è chiaro che la terapia anti-VEGF può curare con successo e anche invertire i sintomi della AMD umida, ci sono ancora numerosi problemi con le terapie ad oggi disponibili. L'alto tasso di ritrattamenti, ad esempio, mette un peso non indifferente sulle spalle dei pazienti e degli specialisti della retina, mentre i costi molto alti della terapia rappresentano una sfida per tutti i sistemi sanitari nazionali già sotto forte stress. Inoltre, i test clinici devono ancora definire in modo preciso quale sia il regime ideale di trattamento per alcuni tipi di pazienti. Infine, il recupero visivo è possibile fino ad un certo punto e alcuni pazienti affetti da AMD non sembrano rispondere, dal punto di vista funzionale o anatomico, alla terapia anti-VEGF attualmente disponibile.

Attuale Comprensione della Biologia e della Progressione della AMD

La drusen, un mix complesso di numerose proteine e lipidi, è il centro focale della AMD secca e riflette il microambiente della retina. La meta-analisi dei dati tratti da diversi studi ha dimostrato che la forma e la dimensione della

drusen sembra essere correlata agli stadi della malattia, facendola avanzare ad AMD umida. Solo l'uno per cento dei pazienti con una drusen "piccola" in un occhio progredisce ad AMD umida, mentre il 26.4 per cento dei pazienti con una drusen "intermedia" in entrambi gli occhi progredisce allo stadio umido. Oltre il 40% dei pazienti con una drusen "avanzata" in un occhio progredisce ad AMD umida nel corso dei 5 anni successivi. Al di là di queste correlazioni, tuttavia, al momento non si sa con certezza in che modo la drusen sia correlata alla neovascolarizzazione e allo sviluppo della AMD umida.

L'opinione attuale della patogenesi della AMD è che sia una malattia sistemica progressiva che può insorgere con l'infiammazione forse a seguito di stress ossidativo, che colpisce la matrice extracellulare nella regione della retina. Man mano che la malattia progredisce, questi cambiamenti nella matrice extracellulare possono alterare l'equilibrio delle sostanze pro e anti-angiogeniche che includono il VEGF, che stimola la crescita dei vasi sanguigni, e un'altra sostanza conosciuta come il fattore della crescita derivato dall'epitelio pigmentato (PEDF), che la inibisce. Alcuni studi hanno dimostrato che, ad esempio, i livelli di PEDF sono carenti negli occhi dei pazienti affetti da AMD. Altri studi suggeriscono che l'endostatina, un'altra proteina inibitrice coinvolta nella regolazione dell'angiogenesi, può essere diminuita nella patologia della AMD umida.

Ciò che è noto grazie agli studi sullo sviluppo tumorale e di altre malattie, incluso i processi normali che coinvolgono l'angiogenesi, è che molteplici fattori di crescita, recettori e altre proteine e molecole segnale sono coinvolti nella regolazione dell'angiogenesi nel corpo. Alcune classi di enzimi, le metalloproteinasi di matrice (MMPs) ad esempio, sono necessarie per disgregare la matrice extracellulare così che nuovi vasi sanguigni possano crescere. Gli esperimenti rivolti ad abbattere i livelli di due specifiche MMPs – MMP-2 e MMP-9 – hanno ridotto l'angiogenesi nell'occhio, così come per la somministrazione sistemica di una molecola che interferisce con la funzione di una molecola chiamata integrina $\alpha_5\beta_1$, coinvolta nell'adesione cellulare.

Potrebbe darsi che oltre l'angiogenesi siano coinvolti altri processi nella progressione dell'AMD. Diversi studi hanno dimostrato che il sistema del complemento e i macrofagi, coinvolti nell'infiammazione, promuovono la neovascolarizzazione nella retina. In una serie di esperimenti, ad esempio, i ricercatori

hanno dimostrato che diminuendo i macrofagi nella retina si permetteva a numerosi fattori di complemento di accumularsi e, a loro volta, questi inducevano la produzione di VEGF nella retina.

Se lo stato attuale delle conoscenze sull'AMD umida è ben lontano dall'essere completo, è chiaro che l'angiogenesi è il processo chiave nello sviluppo della malattia. Aumenta anche la possibilità che la combinazione di terapie mirate a diversi aspetti della biologia della AMD umida possa portare a risultati clinici migliori e più duraturi.

Analisi Comparativa delle Terapie Attuali e Future per la AMD

A novembre 2011, quattro farmaci anti-VEGF avevano ricevuto l'approvazione per l'uso nell'uomo. Macugen® è stato il primo farmaco ad essere stato approvato per l'iniezione intraoculare per trattare la AMD⁵ umida ma oggi è impiegato raramente poiché il Lucentis⁶ e l'Avastin hanno dato risultati più soddisfacenti nei test clinici. Eylea è stato recentemente approvato negli Stati Uniti avendo dato risultati non inferiori a Lucentis nei test clinici. La principale differenza fra i due farmaci è che Eylea è stato somministrato bimestralmente mentre Lucentis con iniezioni mensili.

Sono stati condotti numerosi test clinici su Lucentis. Ad oggi è in corso uno studio clinico randomizzato molto importante che compara Lucentis e Avastin – il "Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treat Trials (CATT)"; i risultati del primo anno sono stati pubblicati^{7,8}. Tutti i test randomizzati hanno conclusioni limitate ai fini di risultati rilevanti dato che non riflettono né comparano lo spettro dei dosaggi programmati attualmente in uso. I risultati del primo anno per i test della fase III di Eylea sono consultabili.⁹

Dai dati clinici presentati, è chiaro che i trattamenti con Lucentis, Avastin e Eylea forniscono tutti miglioramenti funzionali importanti nella visione come evidenziato dai cambiamenti nell'acuità visiva, ma con diverse necessità per quanto riguarda la frequenza delle iniezioni. Ad oggi, Eylea è l'unico farmaco

che si è rivelato efficace nei test di approvazione quando somministrato bimestralmente invece che mensilmente. I dati del CATT dimostrano che per gli oltre 12 mesi di studio, sulla popolazione trattata, le somministrazioni mensili di Lucentis e le somministrazioni mensili di Avastin erano equivalenti in termini di recupero funzionale. I dati del confronto fra Eylea e Lucentis, hanno dimostrato che questi due farmaci risultano equivalenti in termini di recupero funzionale ma con differenze nella frequenza delle iniezioni^{1,7}. In termini di recupero anatomico, come misurato da un cambiamento nell'area totale della lesione, le iniezioni mensili di Lucentis e di Avastin sembrano equivalenti nella stabilizzazione dell'impatto anatomico dell'AMD umida.

In breve, i dati clinici pubblicati fino ad ora mostrano che Lucentis, Eylea e Avastin producono miglioramenti comparabili nell'acuità visiva e nella crescita della lesione e che usando queste terapie anti-VEGF si ottengono i risultati clinici migliori nel trattamento dell'AMD umida. Pare inoltre che non ci siano preoccupazioni a breve termine sulla sicurezza intraoculare per le terapie registrate (Lucentis, Eylea) e il potenziale generale delle circostanze avverse ad esse correlate sembra accettabile. Ci sono meno certezze in merito alla sicurezza e alle complicazioni dell'utilizzo off-label di Avastin, distribuito per il trattamento del cancro, e diluito dalle farmacie locali in quantità più ridotte per le iniezioni intraoculari. Appare chiaro che siano indispensabili studi a lungo termine per confermare l'efficacia e la sicurezza dei dati riscontrati e che vadano condotte ricerche per determinare se si possa evitare di scambiare buoni risultati per minori trattamenti con l'utilizzo di strategie di dosaggio alternative. Attualmente, molti specialisti della retina iniziano a prolungare il lasso di tempo fra le iniezioni una volta che la malattia del paziente si è stabilizzata o mostra dei miglioramenti.

Angiogenesi – Lezioni dall'Oncologia

La terapia anti-angiogenesi, che agisce principalmente inibendo la funzione del VEGF, è diventata una colonna portante per il trattamento di diverse forme cancerose e ci sono lezioni che il mondo dell'oftalmologia può apprendere dall'esperienza oncologica

con gli agenti anti-VEGF. E' chiaro, ad esempio, che il VEGF induce la permeabilità vascolare nei tumori e che la terapia anti-VEGF non solo può ridurre la vascolarizzazione del tumore ma anche ridurre l'edema intratumorale.

Uno degli insegnamenti principali sull'uso della terapia anti-VEGF per la cura del cancro riguarda i diversi effetti biologici che la trappola VEGF e che gli anticorpi anti-VEGF hanno sull'angiogenesi. Studi di laboratorio hanno mostrato che questi farmaci risultano in diversi pattern di inibizione dei vasi sanguigni dopo la loro somministrazione. Una ragione possibile riguarda i loro possibili diversi meccanismi d'azione. L'Avastin è un anticorpo monoclonale umanizzato e il Lucentis è un frammento più piccolo di anticorpo monoclonale umanizzato. Entrambi si legano strettamente ed esclusivamente all'isoforma A del VEGF (VEGF-A). Eylea, noto anche come VEGF Trap, è una proteina di fusione (anche chiamata 'recettore esca solubile'), si forma fondendo regioni normalmente separate di due diversi recettori VEGF con parte di una molecola anticorpo. Studi pre-clinici suggeriscono che questo permetta al farmaco di legarsi più strettamente al VEGF-A se comparato ai farmaci basati su anticorpi, come il Lucentis. Inoltre, Eylea si lega anche al VEGF-B e al fattore di crescita placentale (PlGF), un altro membro della famiglia VEGF. Un bersaglio così ampio è considerato vantaggioso poiché questi fattori potrebbero giocare anche un ruolo importante nella crescita abnorme dei vasi sanguigni sia nel cancro che nella AMD umida.

Un altro insegnamento molto importante tratto dall'oncologia è che mantenere le terapie è importante per sostenere i benefici clinici della cura. Infatti, alcuni esperimenti indicano che interrompere le terapie può risultare in una ricrescita dei vasi sanguigni attraverso tasche invisibili lasciate dai vasi originali inibiti. Tuttavia, anche se la terapia è continuata ininterrottamente, evitare la soppressione potrebbe essere possibile attraverso la sovraregolazione di altri fattori, incluse altre forme di VEGF e PlGF. Uno studio condotto su un individuo affetto da cancro al colon, infatti, suggerisce che maggiori livelli circolanti di VEGF-C potrebbero essere indice di un inizio di resistenza del tumore all'Avastin.

Per quanto riguarda la AMD umida, la sfida principale sarà sviluppare strategie terapeutiche con effetti maggiormente durevoli senza doversi sottoporre ad iniezioni continue. Ciò ridurrebbe il peso di iniezioni mensili e di frequenti visite di follow-up sia ai pazienti che agli specialisti della retina, riducendo potenzialmente i costi sanitari associati alla malattia fra visite, iniezioni e mantenimento. Questo tipo di strategie richiedono una comprensione migliore degli obiettivi e dei percorsi coinvolti nell'angiogenesi retinica come anche l'identificazione dei meccanismi molecolari che innescano la neovascolarizzazione. Lo sviluppo di metodi più duraturi e meno invasivi per somministrare i farmaci nell'occhio saranno una parte importante di qualunque strategia sviluppata anche in futuro.

Dove Vogliamo ESSERE

Senza ombra di dubbio, la terapia anti-VEGF ha avuto un impatto considerevole sulla vita di migliaia di pazienti affetti da AMD umida. Tuttavia, ci sono ancora ampi margini di miglioramento per quanto riguarda il modo in cui i pazienti sono introdotti ai trattamenti e vengono trattati una volta diagnosticata la malattia. Il sistema sanitario, e in particolar modo gli specialisti della retina, si sono trovati improvvisamente in grado di somministrare trattamenti finalmente efficaci per la AMD umida e contemporaneamente impossibilitati a fornire cure ottimali per l'incredibile numero di pazienti affetti da questa malattia, rendendo molto difficile la somministrazione di terapie anti-VEGF, in particolar modo in alcuni paesi.

Come primo passo per lo sviluppo di un piano d'azione per il miglioramento del trattamento e dei risultati per la AMD umida, ai partecipanti al vertice è stata fatta forse la domanda più importante di tutte: Secondo loro, in quanto luminari del settore, quale sarebbe il futuro ideale di un sistema incentrato sui pazienti che voglia essere in grado di offrire risultati migliori ai malati di AMD umida?

Mentre i partecipanti riflettevano sulla domanda, il moderatore ha esposto una breve discussione sui diversi stadi della AMD. Lo stadio iniziale della AMD, che ora può essere rilevato grazie alla Tomografia Ottica a Luce Coerente (SD-OCT) spectral domain, si caratterizza dalla comparsa di grandi e ampie quantità di drusen. Non esiste trattamento per la AMD iniziale, che è sempre "secca" e pertanto non vi è neovascolarizzazione o edema. Si è discusso sul ruolo dei supplementi antiossidanti nel ritardo della progressione da stato intermedio della AMD secca a AMD umida, tuttavia i partecipanti hanno specificato che sono necessari ulteriori studi in materia.

Col tempo, la maggior parte dei casi iniziali di AMD secca progredisce a livello avanzato di AMD secca, una forma più evoluta caratterizzata da drusen più grandi e diffuse che incidono più significativamente sull'acuità visiva e in alcuni casi possono provocare la cecità distruggendo lo strato di pigmento retinico e la macula. Anche in questo caso, non esistono trattamenti per lo stato avanzato di AMD secca.

Riportando la discussione sul tema avviato, il moderatore ha fatto il giro del tavolo chiedendo ad ogni partecipante di formulare una risposta. In base ai diversi pareri, in un futuro perfetto i malati di AMD riuscirebbero a scoprire di essere affetti dalla malattia in modo precoce, potrebbero essere monitorati costantemente e, ai primi segni di AMD umida, riuscirebbero a ricevere un intervento unico in grado di bloccare la malattia e invertire la neovascolarizzazione.

I partecipanti hanno tutti concordato che il futuro desiderato sia raggiungibile. La prima caratteristica di questo futuro sarebbe un trattamento con effetti più duraturi, forse uno da assumere per via orale o sotto forma di collirio, piuttosto che di iniezione, e uno che non necessiterebbe di dilazione, costringendo mediamente il paziente ad attendere un'intera giornata prima di poter beneficiare del trattamento. In questo modo si ridurrebbero le visite agli specialisti retinici, il fastidio delle iniezioni intraoculari sarebbe minore e anche i costi della terapia sarebbero più leggeri, sia per il paziente che per il sistema sanitario. Una tale terapia potrebbe anche ridurre notevolmente lo sforzo degli specialisti della retina nel cercare di conciliare le richieste di visite per la somministrazione di terapia o per il monitoraggio della malattia di un numero di pazienti sempre maggiore e aumentare il rapporto qualitativo fra paziente e medico. Tutti insieme, questi miglioramenti porterebbero ad implementare l'intero processo terapeutico e i suoi risultati. I partecipanti hanno anche notato che lo stato desiderato includerebbe terapie rigenerative e di sostituzione cellulare per gli individui che hanno perso una parte importante della vista o che non rispondono alle cure.

Il secondo aspetto del futuro desiderato sarebbe avere un pubblico con maggiori conoscenze e una comunità medica di non specialisti retinici in grado di incoraggiare un maggior numero di persone a fare screening ai primi segni di perdita della vista e ad indirizzarli verso specialisti della retina per ricevere la giusta terapia fintanto che la AMD è ancora trattabile. Un partecipante ha suggerito che i segni dell'AMD sono simili ad un attacco oculare: allo stesso modo in cui la comunità cardiologica ha aumentato la consapevolezza dei sintomi di un ictus attraverso una campagna di "Attacco Cerebrale". Un altro ancora ha suggerito di diffondere l'abitudine di

controllarsi regolarmente la vista coprendosi un occhio e assicurandosi che le linee non appaiano distorte.

Se questa idea pare semplice, alcuni paesi hanno in effetti sviluppato programmi di successo che hanno fatto notevolmente aumentare la consapevolezza sulla AMD tra la popolazione a rischio, sia fra i malati che fra chi dovrebbe introdurre i pazienti alle terapie.

Ad esempio:

- La Australian Macular Degeneration Foundation, un gruppo a supporto del paziente, ha promosso una campagna di grande impatto e di alto profilo con grandi manifesti e pubblicità sugli autobus per poter raggiungere una fetta molto ampia di pubblico. I pacchetti di sigarette ora riportano il rischio che fumare può condurre alla cecità.
- In Colombia, per esempio, è stata indetta una Giornata Nazionale della Vista in cui le persone sono incoraggiate a farsi controllare gli occhi; questo programma ha aumentato notevolmente il numero degli individui che si recano dal medico per un esame oculistico. Il paese ha sfruttato anche i social media per raggiungere i giovani ed incoraggiarli a parlare della AMD. La Colombian Ophthalmological Society ha sviluppato un programma per formare medici e optometristi di base e ha lavorato con l'industria farmaceutica per educare cardiologi e gerontologi sulla AMD.
- I media in Svizzera parlano regolarmente della AMD, incoraggiando a testare la propria vista, con il risultato che sia pubblico che medici hanno una migliore conoscenza della malattia.
- A Singapore è stata indetta una settimana nazionale dedicata alla AMD e si stanno sviluppando approcci di telemedicina per aumentare la consapevolezza.

Il terzo punto del futuro desiderato sarebbe rendere disponibili tecnologie in grado di diagnosticare la AMD e predire il decorso della malattia in modo tale da ridurre il peso per gli specialisti della retina per il continuo monitoraggio dei pazienti. Se da una parte la SD-OCT è una tecnologia altamente accurata ed efficiente, essa necessita anche di attrezzature

costose che richiedono alta formazione e che pertanto saranno difficilmente disponibili ad oftalmologi generici e medici di base. Un approccio sviluppato a Singapore utilizzerebbe un sistema robotizzato di SD-OCT /fundus camera abbinato ad un'interpretazione automatica per condurre lo screening iniziale all'interno della più ampia comunità medica.

L'approccio probabilmente più utile, seppure più complesso dal profilo scientifico, dovrebbe essere basato su un pannello di biomarcatori in grado di:

- Identificare il 15% della popolazione sopra i 50 anni con stadi iniziali di AMD e il due per cento di loro che avanzerebbe fino a sviluppare la malattia.
- Predire la risposta alle terapie identificando i sottogruppi di pazienti che potrebbero godere di risultati più durevoli senza portare avanti la terapia o usufruendo di interventi meno frequenti.

Lo sviluppo di biomarcatori combacia con il quarto punto del futuro desiderato – una comprensione più completa della biologia della AMD in generale e in particolare della AMD umida. Oggi si conosce poco della sequenza degli eventi molecolari che conducono alla deposizione di drusen e alla comparsa di angiogenesi abnorme nella retina, e anche se è chiaro che la genetica gioca un ruolo chiave nel determinare la suscettibilità delle malattie e che alcune popolazioni sono più inclini a sviluppare la AMD umida rispetto ad altre, il ruolo che gioca un gene specifico nella patologia della malattia è ancora ignoto.

Infine, lo stato desiderato includerebbe anche un sistema medico più incentrato sulle necessità del paziente e in grado di gestire il numero sempre maggiore di individui che necessitano di trattamenti. In aggiunta a quanto detto finora, tutti punti che migliorerebbero notevolmente l'esperienza dei pazienti e pertanto la loro disponibilità a voler ricercare e ricevere le cure, il sistema medico dovrebbe coordinare meglio i trattamenti attraverso i tanti medici che hanno fra i pazienti persone anziane. Questo sistema potrebbe, forse, dividere le funzioni di monitoraggio dei pazienti e di somministrazione di iniezioni, garantendo a tutti i malati un trattamento regolare ottimale per le esigenze della malattia e risultati positivi ai trattamenti.

Barriere e Priorità

Una volta definito il progetto desiderato, il moderatore ha chiesto ai partecipanti di identificare quelle barriere che ancora ostruiscono la strada verso l'obiettivo ideale. Le barriere esposte sono:

Barriere Legate al Trattamento

- Conoscenze incomplete sulla patologia della malattia
- Priorità di trattamento della AMD quando sussistono condizioni comorboscose
- Assenza di linee guida chiare su quando interrompere il trattamento
- Comorbidità con farmaci anticoagulanti e altri medicinali
- Assenza di trattamenti per la AMD secca – a che pro impiegare le fotocamere se non vi è trattamento?
- Scarsi indicatori prognostici
- Assenza di dati efficaci: i programmi di screening precoce funzionano?
- Tutti i trattamenti attualmente disponibili sono a breve termine

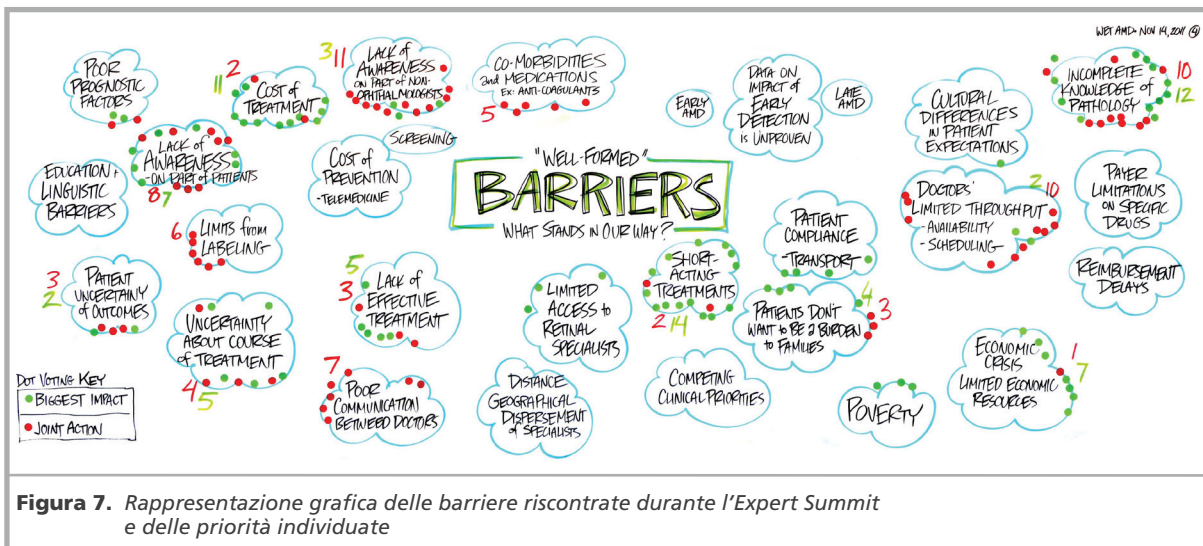
Barriere Legate ai Pazienti

- Scarse conoscenze del pubblico sulla AMD
- L'accondiscendenza del paziente è resa difficile dal suo timore di essere un peso per la propria famiglia data la difficoltà di garantire il trasporto agli appuntamenti
- La comprensione del paziente e l'incertezza del risultato del trattamento riduce l'accondiscendenza
- Ridotte risorse portate dalla crisi economica mondiale
- Differenze culturali in merito alle aspettative del paziente
- Povertà

Barriere Legate ai Sistemi Sanitari

- I costi a carico del sistema sanitario per importare attrezzature per lo screening dei pazienti potrebbero essere molto elevati
- Accesso limitato agli specialisti della retina
- Dispersione geografica dei centri esperti di retina
- L'organizzazione dei sistemi medici fa sì che i medici non siano disponibili e limita le loro prestazioni
- Il costo del trattamento è proibitivo nel lungo termine
- Assenza di comunicazione fra i dottori che trattano i pazienti con comorbidità
- Assenza di rimborsi assicurativi e scarsa organizzazione del rimborso rendono difficile la somministrazione di cure ottimali
- Assenza di consapevolezza fra i non oftalmologi

Ai partecipanti è stato chiesto di mettere in ordine di priorità le barriere esposte in base a due criteri: Quali barriere, se sormontate, potrebbero produrre il maggiore impatto e quali barriere, invece, sono più indirizzabili attraverso l'azione unita dei partecipanti all'assemblea e dei loro colleghi. Ogni partecipante ha potuto votare diverse volte in base ad ognuno dei due criteri. I risultati sono visibili nella Figura 7.



In termini di impatto, le barriere più importanti sono risultate le seguenti:

- Tutti i trattamenti attualmente disponibili sono a breve termine
- Conoscenze incomplete sulla patologia della malattia
- Il costo del trattamento è proibitivo nel lungo termine
- Scarse conoscenze del pubblico sulla AMD
- I pazienti non vogliono gravare sulle famiglie/Problematiche di trasporto
- Risorse limitate dovute alla crisi economica
- Assenza di trattamenti reali per la AMD secca
- Incertezza sul decorso del trattamento
- Assenza di consapevolezza dei non oftalmologi
- L'organizzazione del sistema medico rende i medici poco disponibili e limita la loro prestazione

Per quanto riguarda l'azione congiunta, le barriere principali identificate sono:

- Assenza di consapevolezza da parte dei non oftalmologi
- Scarsa conoscenze sulla patologia della malattia
- L'organizzazione del sistema medico rende i medici poco disponibili e limita la loro prestazione
- Scarse conoscenze del pubblico sulla AMD
- Assenza di comunicazione fra i gruppi di medici che eseguono i trattamenti e i pazienti con comorbidità
- Comorbidità con farmaci anticoagulanti e altri medicinali
- Assenza di trattamenti efficaci per la AMD secca
- L'incertezza del risultato del trattamento e la comprensione del paziente riducono l'accondiscendenza
- I pazienti non vogliono gravare sulle famiglie/Problematiche di trasporto
- Costo del trattamento

Soluzioni di Sviluppo

Dopo aver identificato e dato una priorità alle barriere, i partecipanti al vertice hanno intrapreso una discussione su quanto scoperto. In particolare, hanno concordato che tre barriere soddisfavano entrambi i parametri di valutazione circa la possibilità di fare qualcosa in merito al loro potenziale impatto.

Portare i Pazienti nel Sistema: Migliorare la Consapevolezza e la Diagnosi Precoce

Diagnosi precoce e trattamenti immediati ed aggressivi, entro il primo anno della malattia, sono essenziali per migliorare i risultati ottenuti.^{10,11} La maggior parte dei malati affetti da AMD umida, però, non riceve cure ottimali utili a preservare la vista e prevenirne la perdita progressiva. Sono diversi i fattori in gioco. Il numero di iniezioni che un paziente può ricevere coperto dai contribuenti è limitato in alcuni paesi. In Italia, per esempio, un occhio può usufruire di un numero limitato di trattamenti, ma una volta completo, l'altro occhio non può usufruire di trattamenti coperti dal servizio sanitario nazionale. Un pagamento combinato potrebbe essere l'unica soluzione possibile per alcuni pazienti che desiderino ricevere terapie anti-VEGF o essere monitorati regolarmente con un OCT. Questi pagamenti possono essere gravosi per alcuni, se non addirittura proibitivi, rendendo impossibili terapie e monitoraggio di qualità.

Tutti hanno concordato che la barriera maggiormente indirizzabile fosse la mancanza di consapevolezza di parte dei pazienti e dei medici non specialisti della retina. Portare i pazienti in clinica per i trattamenti ai primi segni di AMD umida e mantenerli per tutto il trattamento necessario permetterebbe alla maggior parte dei soggetti di non perdere la vista.

I partecipanti hanno concordato inoltre che gli sforzi fatti in paesi come Australia, Colombia, e Svizzera potrebbero fungere da modello per aumentare la consapevolezza del pubblico. Tali sforzi potrebbero avere un effetto corollario sull'aumento del sostegno politico, ad esempio, per ottenere maggiori possibilità per incontrare le sempre più frequenti richieste di trattamento.

Hanno anche concordato che queste campagne funzionerebbero meglio con idee semplici. Una possibilità suggerita era promuovere un auto-esame della vista simile alla campagna dell'autopalpazione per il cancro. Un'altra ancora poteva essere l'associazione con i primi sintomi della AMD umida, come la visione centrale sfocata, ad una situazione d'emergenza come quelle per l'ictus o l'infarto. In Australia, una massiccia campagna per l'aumento della consapevolezza sulla AMD umida ha utilizzato poster sul retro degli autobus che mostravano linee distorte e chiazze nere tipiche dello stadio iniziale di AMD.

E' stata sollevata una domanda: se questo tipo di campagne aumentassero i falsi allarmi, il sistema ne sarebbe oberato? La risposta unanime è stata "no" – aumentare la consapevolezza del pubblico aumenterà il numero dei pazienti in cerca di trattamenti precoci ai primi stadi della malattia e salverà la vista di molti di loro. I partecipanti hanno fatto notare che questi sforzi potrebbero aumentare la diagnosi anche di altre malattie.

In Germania, dove sia il pubblico che le comunità mediche sono generalmente bene informate sulla AMD, molti pazienti scoprono di avere la malattia ai primi segnali della sua comparsa, quando i trattamenti possono rivelarsi più efficaci. In Australia, le persone in cura per la AMD umida ricevono i trattamenti entro quattro settimane dal primo appuntamento con il medico, nonostante questo sia a discapito dei soggetti affetti da retinopatia diabetica che ora devono attendere più a lungo per ricevere un appuntamento.

La Giornata Nazionale della Vista in Colombia ha l'obiettivo di spingere i pazienti verso il sistema sanitario nel minor tempo possibile, avendo assegnato alla AMD umida la condizione prioritaria. L'accordo generale dei partecipanti dei Paesi con i cittadini meglio informati è stato che un numero sempre maggiore di pazienti salvano la propria vista proprio grazie a trattamenti precoci.

Questi casi mostrano l'importanza di avere pubblico e medici ben informati in materia. In Italia, dove la AMD è diventata di dominio pubblico solo recentemente, i pazienti non ricevono trattamenti sufficientemente precoci e in molti casi i soggetti affetti non cercano

aiuto prima di iniziare a perdere la vista anche nel secondo occhio. Questo è un problema particolare in Italia perché i pazienti possono ricevere i trattamenti solo per un occhio. Spesso, i pazienti riconoscono d'avere problemi alla vista ma non realizzano la serietà della situazione o i loro medici sottovalutano la loro condizione, riscontrando una cataratta ma ignorando la presenza concomitante di AMD umida. Quindi, il problema del segmento posteriore dell'occhio è spesso passato inosservato. In Italia esiste un nuovo servizio chiamato SOS Macula, in cui soggetti privati possono accedere ad un numero gratuito per avere trattamenti nel giro di 48 ore.

In Spagna, la comunità medica è generalmente a conoscenza dell'urgenza di portare i pazienti ad affrontare terapie tempestive ma l'attuale condizione economica del Paese ha portato il governo a tagliare sulle approvazioni delle domande di trattamenti d'emergenza. In molti casi, i medici smettono di insistere per l'assegnazione del livello di emergenza, facendo ritardare le cure e condannando alcuni pazienti alla perdita della vista.

Infatti, i sistemi medici di molti Paesi europei sono così saturi di pazienti che le cure possono esserne compromesse. Parte delle ragioni per cui i sistemi medici sono così saturi è che gli specialisti della retina coinvolgono solo un numero ridotto di oftalmologi; prima dell'avvento dell'anti-angiogenesi, questa non era un'area medica che richiedesse un ampio numero di specialisti. Ci sono alcune eccezioni, e in quelle regioni in cui il numero degli specialisti della retina è sopra la media, come in Svizzera, i pazienti ricevono cure regolari adeguate.

I partecipanti del vertice si sono trovati ampiamente d'accordo sul fatto che la scarsa organizzazione dei sistemi medici unita alla domanda di iniezioni mensili, sessioni di OCT e accertamenti, stanno rendendo una situazione già difficile molto peggiore. Il problema principale è che le cliniche preposte erano mal preparate a gestire l'improvviso afflusso di pazienti venuto con il cambiamento di paradigma nella terapia e il bisogno di trattare ognuno di questi con ulteriori iniezioni, forse per il resto della vita, il tutto mentre nuovi pazienti continuavano a confluire per essere curati. E mentre alcuni specialisti praticavano fino a 100 iniezioni intraoculari al giorno, c'è poca possibilità di accedere al sistema dei

trattamenti sia per i pazienti esistenti che per chi dovrà accedervi in futuro man mano che la popolazione invecchia.

Alcuni partecipanti, anche se non tutti, hanno suggerito che il sistema necessita di essere ridisegnato, forse in modo da creare sia centri di screening e di valutazione che di assistenza per la gestione degli appuntamenti degli individui che ricevono le iniezioni. Un'altra opzione potrebbe essere creare centri per le iniezioni con tecnici specializzati o infermieri che potrebbero somministrare i trattamenti ad un pubblico più ampio senza gravare sugli specialisti retinici.

Le cartelle mediche elettroniche potrebbero essere utili per quanto riguarda il coordinamento fra le cure, data la presenza di così tante sottospecialità mediche, ma anche per la gestione degli appuntamenti.

I partecipanti hanno concordato che i sistemi come il servizio italiano "SOS Macula" aiutano i pazienti in immediato bisogno di trattamento ad ottenere risultati migliori anche nei casi più gravi di AMD umida. Tuttavia, "SOS Macula" è disponibile solo a livello privato il che risolve il problema che in molti Paesi i trattamenti sono elitari. I pazienti che possono permettersi un'assicurazione privata possono assicurarsi appuntamenti immediati e accesso rapido alle terapie mentre quelli che dipendono dallo stato devono aspettare molto per un appuntamento o non ne hanno proprio accesso, oppure sono costretti a ripiegare su terapie non approvate con l'Avastin.

E' stato suggerito che non tutti i pazienti avessero reale necessità di valutazioni mensili e che cambiando questa programmazione si creerebbe spazio per nuovi pazienti. L'indicazione europea del Lucentis attualmente dice che dopo 3 mesi uno specialista della retina controllerà la visione su base mensile, e in base al peggioramento della vista determinerà quando somministrare ancora Lucentis. E' stato notato che un controllo così frequente grava sulla disponibilità dei medici che potrebbero impiegare quel tempo per visitare nuovi pazienti. Se l'inserimento europeo di Eylea rispecchiasse quello negli U.S., le visite di controllo mensili non rientrerebbero nelle istruzioni di dosaggio. Un partecipante ha fatto notare che è possibile noleggiare un macchinario che permetterebbe ai pazienti che ricevono un trattamento di

monitorare la vista direttamente da casa. In Svizzera, i macchinari SD-OCT si trovano anche al di fuori dalle cliniche della retina. Avendo menzionato l'OCT, il moderatore ha chiesto ai partecipanti se questa tecnologia era utilizzata ampiamente nei loro Paesi. Ogni partecipante ha dichiarato che l'uso del SD-OCT è di routine e parte delle cure standard, anche se in alcuni paesi ci sono differenze nelle modalità di rimborso. Ad esempio, la procedura è a spese del paziente in Colombia, Singapore e Australia, anche se in Australia la Veterans Administration paga per l'OCT. In Germania, Svizzera, Italia, Spagna e Stati Uniti, la copertura è di routine quando associata alla terapia. In Spagna, l'OCT è a carico dei pazienti se privati.

L'opinione generale è che proprio come per le terapie anti-VEGF, il campo sta ancora apprendendo ad utilizzare al meglio lo SD-OCT dato che la tecnica sta ancora migliorando. I partecipanti evidenziano che senza lo sviluppo di formazione e di programmi di certificazione, la comparsa di SD-OCT nell'oftalmologia generica e nei servizi medici di base potrebbe portare a trattamenti eccessivi ed inutili. Il gruppo ha concordato che l'uso dello SD-OCT dovrebbe essere comunque incluso della formazione degli oftalmologi.

Comprendere la Malattia: Un Percorso Verso Interventi Migliori

La seconda importante barriera identificata dai partecipanti riguardava l'incompleta comprensione della patologia della AMD. Anche se gli specialisti della retina non sono coinvolti nella ricerca necessaria per rispondere a molte domande importanti riguardanti la patogenesi della AMD, essi giocano un ruolo maggiore nella ricerca che mira ad identificare i fattori genetici e dello stile di vita, i biomarcatori per la progressione della malattia e la risposta alle terapie, e approcci ottimali alla terapia per specifici sottogruppi di pazienti.

Un'attività che gli specialisti della retina potrebbero intraprendere è creare registri di pazienti per ogni ricerca. I registri contenenti i risultati dei trattamenti potrebbero fornire una serie di dati utili a comparare l'efficacia dei diversi

farmaci o regimi di trattamento. Oggigiorno, una delle più grandi preoccupazioni riguardanti gli interventi è decidere quali pazienti hanno bisogno di trattamenti mensili da proseguire dopo un ciclo iniziale di tre mesi e quali possono passare a regimi con dosi variabili. Nessun test ha fatto emergere se ci siano marcatori per la progressione del secondo occhio all'AMD umida per chi ha già un occhio affetto, e i registri potrebbero essere utili per trovare una risposta. I partecipanti hanno concordato che solo attraverso l'uso di grandi banche dati, che questo tipo di registri potrebbero offrire, i ricercatori potrebbero essere in grado di identificare quelle caratteristiche della malattia e del paziente in grado di predire quali sottogruppi di pazienti hanno bisogno di iniezioni mensili per mantenere la vista. I registri, combinati con biospecie propriamente raccolte, potrebbero anche velocizzare la scoperta di biomarcatori prognostici e marcatori genetici.

Alcuni Paesi hanno qualche tipo di registro. In Italia, ad esempio, c'è un registro nazionale e viene richiesto agli oftalmologi che trattano i pazienti di inserire i dati, incluse le immagini, per ottenere il rimborso. Attualmente, tuttavia, i registri italiani non sono usati dalla ricerca. I registri esistono anche in Germania ma le attuali regolamentazioni non permettono l'aggregazione dei dati in grandi database. I registri nazionali della Svizzera permettono ai medici di estrarre i dati per essere comparati con la media nazionale. Il registro svizzero, però, non include le immagini ma solo materiale informativo, non utile a definire sottogruppi di pazienti.

Non ci sono registri nazionali in Spagna, Stati Uniti o Colombia (né in altri paesi dell'America Latina). Il sistema Medicare australiano ha un registro ma al contrario di Italia, Germania o Svizzera, la partecipazione è volontaria. In alcuni paesi, come Singapore, gli ospedali locali stanno formando i propri registri per scopi di ricerca. Il Singapore National Eye Centre ha un registro che raccoglie informazioni di pazienti per lo più cinesi con associati campioni di sangue per genotipo.

Ripercorrendo le pratiche terapeutiche nei propri rispettivi paesi, i partecipanti hanno specificato che terapie standard ottimali sarebbero farmaci approvati uniti all'uso di SD-OCT. Tutti i partecipanti hanno concordato che dati di efficacia a lungo termine mancano proprio a causa della novità dei trattamenti.

L'Avastin non è considerato uno standard ottimale perché non è indicato per la AMD umida dalle autorità di nessun Paese e perché non è stata ancora dimostrata la sua efficacia, essendo un farmaco per il cancro riformulato dai farmacisti. Ad ogni modo, gli alti costi della terapia mensile di Lucentis per i pazienti affetti da AMD abbinati al tempo necessario per le terapie, porta il settore ad utilizzare terapie PRN nonostante l'assenza di dati a lungo termine, a riprova che questo approccio sia effettivamente in grado di mantenere i miglioramenti nella vista. L'approvazione di Eylea, che richiede solo iniezioni bimestrali, potrebbe alleviare la problematica legata al tempo. Eylea attende di essere approvato in Europa e Giappone mentre è stato già approvato in Stati Uniti e Australia.

Lo sviluppo di nuovi farmaci o di formule che permettono iniezioni intraoculari meno frequenti, o applicazioni di rilascio più estese, rappresenterebbe un vantaggio enorme, come per una terapia anti-VEGF applicata localmente o presa oralmente nei casi di AMD umida. I partecipanti hanno concordato che le case farmaceutiche sono interessate a sviluppare prodotti di nuova generazione di simile impatto ma hanno bisogno del supporto attivo degli oftalmologi per testare i farmaci e sviluppare linee guida. I partecipanti concordano che la comunità degli specialisti della retina deve mostrare più supporto in questo senso e partecipare più attivamente nello sviluppo di linee guida e test clinici. A questo punto i partecipanti hanno concordato che il settore trarrebbe grandi vantaggi dalla formazione di un'organizzazione professionale forte di specialisti della retina, ad oggi non presente.

Nel frattempo, i partecipanti hanno sollevato la questione dello sviluppo e della partecipazione a test clinici in grado di generare dati a lungo termine sull'efficacia a lungo raggio di trattamenti mensili o a dosaggio variabile e che metterebbe in luce i cosiddetti non-rispondenti e i rispondenti durevoli. Molto sostegno anche per l'idea di creare un ente che potesse generare linee guida per la pratica analoghe a quelle create per l'uso di terapie anti-VEGF per il cancro. Queste linee guida non solo servirebbero agli specialisti della retina ma influirebbero anche sulle pratiche per i rimborsi. Come ha evidenziato un partecipante, il rimborso è ciò che guida davvero la terapia.

L'Analisi del Valore e l'Impegno a Ridurre i Costi

Il costo della terapia è la terza barriera riscontrata dai partecipanti ed evidenziata come importante. Se la comunità degli specialisti della retina ha poco controllo sul costo di Lucentis o di Eylea, può sostenere test clinici sull'efficacia di Avastin, come per lo studio CATT. Alcuni dei partecipanti hanno evidenziato che questo tipo di sperimentazione clinica difficilmente potrà essere intrapreso per estendere l'indicazione, decisione che può essere presa solamente dal produttore del farmaco nelle diverse parti del mondo. Le molecole usate per formulare sia il Lucentis che Avastin sono prodotte dalla stessa azienda. Quest'ultima ha incentrato lo sviluppo clinico di Avastin solo in ambito oncologico.

Nei Paesi rappresentati al vertice, Lucentis è approvato e parzialmente rimborsato, anche se spesso con dei limiti. Avastin è utilizzato ma, nella maggior parte dei casi, i pazienti devono sostenere i costi del trattamento. In alcuni Paesi, come l'Italia e la Spagna, si limita la quantità di Lucentis disponibile e i pazienti spesso devono scegliere se ricevere Avastin, quasi sempre a proprie spese. In Australia, Lucentis è rimborsato completamente – attualmente è il terzo farmaco più costoso per il loro servizio sanitario nazionale – mentre Avastin non lo è, portando ad una situazione in cui il costo di Avastin per la società è inferiore ma per i pazienti è maggiore. In Colombia, Avastin è stato bandito per due anni dopo l'approvazione di Lucentis, ma il divieto ora è stato rimosso. Recentemente, la Colombia ha ridotto la spesa di Lucentis del 30 per cento. Nel Regno Unito, Lucentis è approvato per il rimborso ma il produttore paga per tutti i costi del farmaco dopo la quattordicesima iniezione. Negli Stati Uniti, non c'è una politica universale per il rimborso di nessun farmaco.

Se l'impatto finanziario del trattamento della AMD umida è sicuramente un problema, il costo non è l'unica considerazione che va fatta quando si pensa alla proposta del valore per la terapia anti-VEGF. I risultati dei pazienti sono chiaramente apprezzabili. Dalla prospettiva del paziente, la possibilità di continuare a leggere, guidare, riconoscere i volti e di mantenere la propria indipendenza è incalcolabile. Per la società, c'è un risparmio netto associato alla prevenzione nonostante i benefici siano meno tangibili. Nel Regno Unito, ad esempio, i costi legati alla cecità sono stimati attorno alle 18.000 sterline per anno di vita qualitativamente

apprezzabile². Non tutti i Paesi, però, danno così tanta importanza alla prevenzione della perdita della vista negli anziani. In Italia, per esempio, si stimano in base ai benefici pensionistici assegnati ai soggetti ciechi.

Per quanto riguarda la terapia completa, i pazienti danno grande valore ad un supporto a 360°, incluse valutazioni affidabili e prospettive chiare circa il futuro formulate da un terapeuta di fiducia. Il valore per i pazienti aumenta quando a somministrare le cure c'è qualcuno che spende del tempo a spiegare l'importanza di un trattamento duraturo, i benefici e le differenze fra i trattamenti, le eventuali problematiche legate alla sicurezza sia per le terapie approvate che non e l'importanza di rispettare gli appuntamenti per salvare la propria vista. E' determinante che chi somministra le cure spieghi ai pazienti che impatto avrebbe perdere la vista sulle azioni quotidiane e sulla loro qualità di vita. Questo fattore è particolarmente importante dato che l'ostacolo del tempo richiesto mensilmente per le terapie è un aspetto di rilievo sia per i pazienti che per i medici e spesso può condurre a problemi con i pazienti in merito alla loro accondiscendenza. Dopo le prime iniezioni, i pazienti iniziano a perdere la paura di diventare ciechi e iniziano a sviluppare tensione sullo spreco di tempo e sui costi richiesti dalle terapie mensili. La paura del

² Con "migliore qualità di vita" (QALY) si intende la quantità e la qualità della vita ottenute grazie agli interventi sanitari utile per stabilire il valore di un intervento medico relativo al suo costo economico.

dolore spesso associata alle iniezioni regolari può essere un'altra problematica per alcuni pazienti se i trattamenti non vengono illustrati in modo appropriato.

La proposta del valore per la terapia anti-angiogenesi include anche i fattori relativi ai medici. Un oftalmologo che ha ricevuto una formazione di livello elevato nelle malattie della retina per diventare uno specialista retinico può fornire cure personalizzate e linee guida mediche che hanno un grande valore per i pazienti. Tuttavia, l'improvviso aumento nella domanda di servizi degli specialisti della retina per curare i pazienti affetti da AMD umida ha portato ad un alto numero di oftalmologi generici che praticano trattamenti anti-VEGF senza aver usufruito di ulteriore formazione. Questa situazione non è sempre buona per i pazienti ma il settore dovrà trovare un modo per aumentare la capacità se vorrà soddisfare le crescenti richieste di interventi da parte dei pazienti.

Anche gli specialisti della retina sono sotto pressione da parte dei sistemi sanitari nazionali a causa dell'improvviso picco nei costi derivati dalla disponibilità sul mercato dei nuovi trattamenti per la AMD umida. In quanto responsabili delle cure, gli specialisti retinici si trovano in una situazione delicata nel soppesare efficacia e sicurezza, in particolar modo dal punto di vista dell'uso off-label di Avastin.

Sviluppare Un'Agenda di Ricerca

Un tema costante per tutto il vertice è stato il bisogno di più ricerche e come ultimo oggetto di discussione, i partecipanti al vertice hanno elencato le priorità della ricerca nel campo della comprensione di base della malattia, della scienza traslazionale e della fornitura di servizi sanitari.

Lo scopo principale di avviare un'agenda di ricerca per la AMD è lo sviluppo di una cura per la malattia, oltre che scoprire un modo per prevenirla. Tuttavia, dato che la AMD è una malattia cronica legata all'età, nuove e migliori terapie mirate ai fattori scatenanti, come l'angiogenesi, sono fondamentali. Comprendere meglio come i cambiamenti patologici si connettono ai cambiamenti funzionali va ancora ben definito. Se da una parte l'OCT rivela i cambiamenti strutturali, la relazione fra cambiamenti strutturali e funzionali deve essere ancora chiarita. Raggiungere lo scopo necessiterà di una comprensione più dettagliata della patologia della malattia. Posto che il 50% della patogenesi della AMD è guidata da fattori genetici, sarebbero necessari forti investimenti per riuscire a correlare il genotipo e il fenotipo e arrivare così alla radice della AMD e per identificare i sottotipi della malattia in base alla genetica. Comprendere la biologia molecolare della malattia potrebbe anche portare a sviluppare modelli animali migliori per la malattia e magari a poter identificare i biomarcatori intraoculari o circolanti della AMD.

Le questioni critiche ancora senza risposta riguardano la progressione della malattia, in particolar modo la transizione da AMD secca a AMD umida. La connessione fra cambiamenti nell'acuità visiva e la patologia della malattia, per esempio, devono essere chiariti. Comprendere gli eventi molecolari e genetici coinvolti nella progressione della malattia non fornirebbe solamente nuovi bersagli per i farmaci e nuove strade per la prevenzione e -un giorno- la cura della AMD, ma anche i marcatori molecolari - in aggiunta alle misurazioni dell'acuità visiva - per giudicare l'efficacia della terapia farmacologica. Questo tipo di ricerca potrebbe chiarire il ruolo che i fattori della crescita diversi dal VEGF - come PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine), PlGF (fattore di crescita placentare), FGFs (fattori di crescita dei fibroblasti), e HGF (fattore di crescita degli epatociti) - giocano nella neovascolarizzazione e identificare i

percorsi molecolari che innescano la fibrosi. Un farmaco è già in via di sviluppo per invertire la fibrosi retinica, che attualmente non ha trattamenti medici. Simile ad altri campi di terapie mirate, la ricerca sui fattori di rischio della malattia potrebbe rivelarsi produttiva. E' importante comprendere perché alcune persone rispondono bene alla terapia anti-VEGF mentre altri potrebbero rispondere poco o non rispondere affatto. Una risposta ancora più importante da trovare è capire perché alcuni individui anziani non sviluppano mai drusen o altri cambiamenti nella retina. Sarebbe anche utile scoprire in che modo i cambiamenti legati all'età nella retina potrebbero essere legati ad altri cambiamenti dell'invecchiamento in altre parti del corpo.

I partecipanti al vertice hanno anche notato che lo sviluppo dell'imaging funzionale potrebbe rivelarsi uno strumento importante per comprendere la patologia della malattia. Le nuove tecnologie potrebbero, per esempio, dare la possibilità ai ricercatori di testare la funzione di un singolo fotorecettore.

Nel campo della scienza traslazionale, i partecipanti al vertice hanno dato particolare risalto all'importanza di sviluppare migliori sistemi per la somministrazione di farmaci e di modalità terapeutiche di durata maggiore. Gli avanzamenti in campi come nanotecnologia, microfluidica e biologia cellulare devono poter influire sulla somministrazione intraoculare dei farmaci. In Australia si sta testando un approccio di terapia genetica come mezzo per produrre blocchi più duraturi dell'angiogenesi. Andrebbero sostenuti anche gli sforzi di sviluppare strumentazione per lo screening automatizzato che possa essere impiegato efficacemente dai medici di medicina generale, dagli oftalmologi e dagli optometristi.

Infine, è necessario sviluppare metodi efficaci e a basso costo per offrire diagnosi, trattamento e monitoraggio ad una popolazione in costante invecchiamento. Simili percorsi sono già stati avviati in alcuni paesi. A Singapore, per esempio, si sta studiando il valore dello screening e si è mostrato che non è sempre un bene a livello economico utilizzare gli oftalmologi per programmi di screening ad ampio spettro. In Australia si sta conducendo uno studio farmaco-economico della terapia anti-VEGF.

Azioni Raccomandate

In base a quanto emerso dalle discussioni fra gli esperti, il vertice ha sviluppato la seguente lista di azioni che la Angiogenesis Foundation potrebbe promuovere in collaborazione con gli investitori coinvolti.

1. Migliorare la diagnosi tempestiva della AMD umida:

- Promuovere campagne di interesse pubblico per aumentare la consapevolezza generale della società sui primi segni dell'AMD.
- Lavorare con i medici di base e gli oftalmologi per migliorare la diagnosi tempestiva della AMD e fare in modo che più persone siano indirizzate verso specialisti della retina per esami di follow-up e terapie.
- Sviluppare programmi comprensivi per la formazione di strumenti SD-OCT che permettano di abilitare un gruppo maggiore di medici oltre che di oftalmologi specializzati in malattie della retina.

2. Migliorare gli interventi effettivi per prevenire la perdita della vista:

- Assicurarsi che le autorità sanitarie adottino i trattamenti approvati per la cura della AMD e che li rendano disponibili all'uso per interventi tempestivi e per la gestione cronica della malattia, abbinandoli ad un programma di monitoraggio adeguato.
- Sviluppare migliori modelli di pratica e assistenza in grado di trattenere maggiori pazienti affetti da AMD umida nel sistema medico in modo da poter somministrare loro i trattamenti necessari per preservare la loro vista.
- Creare registri nazionali e internazionali che permettano la conservazione a lungo termine dei risultati terapeutici di follow-up e facilitino la ricerca sull'etiologia e sui sottotipi di AMD.
- Indire una conferenza del consenso per definire lo stato della malattia e la sua persistenza, responso e tasso di insuccessi del trattamento.
- Stabilire un approccio sistematico per la valutazione dei rischi di Avastin riformulato come farmaco off label.

Azioni Raccomandate

3. Migliorare il valore per gli investitori:

- Gli specialisti della retina e i pazienti dovrebbero discutere apertamente dei benefici e dei rischi delle cure registrate e non registrate attualmente disponibili, dato che la loro formulazione e somministrazione potrebbero essere molto diversi da altri farmaci registrati e avere implicazioni sulla sicurezza.
- Assicurare che i nuovi modelli di pratica siano sviluppati attorno al paziente in modo che possano minimizzare il peso da lui sostenuto massimizzando, però, i risultati terapeutici.
- Sviluppare le conoscenze di base per determinare la convenienza in termini economici dei diversi trattamenti disponibili.

4. Avanzare nella ricerca translazionale:

- Identificare i fattori chiave e i percorsi da seguire oltre alle VEGF nella AMD umida che possano essere obiettivi ideali per lo sviluppo di terapie.
- Promuovere la ricerca per chiarire la patogenesi della AMD e la sua progressione da secca a umida.
- Determinare i biomarcatori distinguendo fra pazienti rispondenti e non rispondenti alle terapie per AMD umida.
- Accogliere la ricerca per migliorare la somministrazione e le proprietà farmacocinetiche del farmaco per la AMD umida in modo da ridurre e rendere più efficaci i trattamenti necessari.

Riferimenti

1. Seddon J. M., R. Reynolds, Y. Yu, M. J. Daly, and B. Rosner. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 118:2203-11 (2011). doi:10.1016/j.ophttha.2011.04.029
2. Benz M. Safety outcomes over 2 years in the HORIZON extension trial of ranibizumab (LUCENTIS®) in neovascular age-related macular degeneration (AMD). Paper presented at: AAO Annual Meeting; 2009 October 24-27; San Francisco, CA (2009).
3. Brown D. M., M. Michels, P. K. Kaiser, J. S. Heier, J. P. Sy, T. Ianchulev, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116(1):57-65. e5 (2009).
4. Lalwani G.A., P. J. Rosenfeld, A. E. Fung, S. R. Dubovy, S. Michels, W. Feuer, J. L. Davis, H. W. Flynn, and M. Esquiabro. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *American Journal of Ophthalmology* 148(1):43-58 (2009)
5. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 113:992–1001 (2006)
6. Folk J. C. and E. M. Stone. Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine* 363:1648-1655 (2010).
7. CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 364:1897-1908 (2011). doi:10.1056/NEJMoa1102673
8. Rosenfeld, P. J. Bevacizumab versus Ranibizumab — The Verdict. *New England Journal of Medicine* (2011). doi:10.1056/nejme1103334
9. Eylea® [package insert]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals (2011)
10. Loewenstein A. Richard and Hinda Rosenthal Foundation lecture: The Macular Society 29th Annual Meeting. *Retina* 27:873-878 (2007)
11. The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 25:815-827 (2005)

Riconoscimenti

La Angiogenesis Foundation desidera ringraziare tutti coloro che hanno contribuito alla creazione di questo report:

Partecipanti al Vertice

Francesco Bandello, MD
*Università Vita-Salute S. Raffaele
Milano, Italia*

Karl U. Bartz-Schmidt, MD
*University Eye Hospital
Tübingen, Germania*

Francesco Boscia, MD
*Università di Bari
Bari, Italia*

Gemmy Cheung, MBBS, FRCOphth
*Singapore National Eye Centre
Singapore*

Heinrich Gerding, MD
*Klinik Pallas
Olten, Svizzera*

Robyn Guymer, MBBS, PhD
*Royal Victorian Eye and Ear Hospital
East Melbourne, Australia*

Michelle Hutnik, D.Sc.
*The Angiogenesis Foundation
Cambridge, MA, Stati Uniti*

Antonia Jousen, MD, PhD
*University of Medicine Berlin
Berlin, Germania*

Bernd Kirchhof, MD
*University of Cologne
Cologne, Germania*

Vincent W. Li, MD, MBA
*The Angiogenesis Foundation
Cambridge, MA, Stati Uniti*

William W. Li, MD
*The Angiogenesis Foundation
Cambridge, MA, Stati Uniti*

Lyndell Lim, MBBS
*Royal Victorian Eye and Ear Hospital
Victoria, Australia*

Stephan Michels, MD, MBA
*Triemli Hospital
Zurich, Svizzera*

Jordi Monés Carilla, MD
*Institut de la Màcula i de la Retina
Barcelona, Spagna*

Francisco J. Rodriguez, MD
*National Ophthalmological Foundation
Bogota, Colombia*

Giovanni Staurenghi, MD
*Università di Milano
Milano, Italia*

Altri Contribuenti

Joe Alper, M.S.

Robert J. Mittman, M.S., M.P.P.

James Nuttle

Diana Saville
The Angiogenesis Foundation

Michelle Sylvanowicz
The Angiogenesis Foundation

La realizzazione di questo documento è stata possibile grazie al supporto della Miller Family Foundation, dell'AJA Charitable Fund e della Bayer Healthcare Pharmaceuticals.

The **Angiogenesis**
Foundation 

www.scienceofamd.org/it

One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142 USA
+1 6174012779 amdreport@angio.org