

# Analisi di costo-efficacia di ocriplasmina nel trattamento della trazione vitreomaculare in Italia

Cost-effectiveness analysis of ocriplasmin in the treatment of vitreomacular traction in Italy

Lucia Sara D'Angiolella<sup>1,2</sup>, Riccardo Miglietta<sup>3</sup>, Francesco Bandello<sup>4</sup>, Stanislao Rizzo<sup>5</sup>, Lorenzo Giovanni Mantovani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Centre on Public Health (CESP), University of Milan-Bicocca, Monza, Italy

<sup>2</sup> CHARTA Foundation, Milan, Italy

<sup>3</sup> Alcon Italia S.p.A., Milan, Italy

<sup>4</sup> Department of Ophthalmology, University Vita-Salute, Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy

<sup>5</sup> Department of Ophthalmology, University of Florence, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florence, Italy

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Vitreomacular traction (VMT) caused by vitreomacular adhesion (VMA), is a pathological condition when the vitreous humor has an abnormally strong attachment to the central part of the retina. Ocriplasmin recently approved for the treatment of VMT, including when associated with macular hole (MH) of diameter less than or equal to 400 microns, is a recombinant truncated form of the human serine protease plasmin with retained enzymatic activity, administered by intravitreal injection. We estimated long-term benefits and costs associated with the resolution of traction, following treatment with ocriplasmin versus Standard of Care (SoC), from National Health Service (NHS) perspective.

**METHODS:** A lifetime Markov model has been adopted for Italy in order to estimate costs and outcomes, gained for patients with VMT, with and without MH, treated with ocriplasmin. Health effects have been expressed as Life Years (LY) and Quality adjusted LY gained (QALY), and estimated based on time spent in Visual Acuity (VA) states, defined by best and worst seeing eye, disutility impact associated with surgical interventions, adverse events and metamorphopsia. Deterministic and probabilistic analysis have also been conducted.

**RESULTS:** Over a lifetime ocriplasmin versus SoC generated incremental benefits in terms of QALYs and overall treatment costs in each patients subgroups. Patients with VMT and VMT+MH treated with ocriplasmin had an incremental survival benefits of 0.1123 and 0.0772 QALYs respectively. Therefore, it is expected to come at an incremental cost of 1,873 € and 2,185 € for VMT and VMT+MH patients respectively. The associated ICER is 16,683 € and 28,294 € per QALY gained. Both sensitivity analyses for each of the subgroups confirmed the robustness of the model results.

**CONCLUSION:** Compared to SoC, ocriplasmin is a cost effective therapy option in the treatment of VMT, including when associated with MH.

## Keywords

*Ocriplasmin; Vitreomacular traction; Macular hole*

## INTRODUZIONE

La trazione vitreomaculare (*VitreoMacular Traction* – VMT) rappresenta una condizione patologica che si può instaurare quando il corpo vitreo, con l'invecchiamento, tende a liquefarsi e a ridursi in volume, con successivo fisiologico distacco dalla superficie retinica. Un distacco parziale, con adesione residua tra vitreo e macula, può esercitare una trazione sulla macula sottostante (chiamata trazione vitreomaculare), causando distorsio-

ne dell'architettura retinica e possibile formazione di un foro maculare (*Macular Hole* – MH), con conseguente riduzione dell'acuità visiva (*Visual Acuity* – VA), metamorfopsia e fotopsia [1-4].

Solo negli ultimi anni, grazie allo sviluppo della Tomografia a Coerenza Ottica (*Optical Coherence Tomography* – OCT) è stato possibile documentare strumentalmente ed in maniera accurata l'evoluzione della patologia e comprenderne meglio i meccanismi fisiopa-

## Corresponding author

Lucia Sara D'Angiolella  
lucia.dangiolella@  
fondazionecharta.org

## Disclosure

This study was funded by an unconditional grant from Alcon Italia S.p.A.

tologici [1-5]. Attualmente questa condizione morbosa è priva di terapia farmacologica, i pazienti diagnosticati sono normalmente tenuti in osservazione per monitorare l'evoluzione della patologia e l'unica opzione terapeutica disponibile per il trattamento della VMT, specialmente quando è presente un foro maculare, è esclusivamente chirurgica ed è rappresentata dalla vitrectomia (rimozione del vitreo). Quest'ultima viene indicata quando sono presenti alterazioni anatomiche e disturbi visivi che peggiorano la condizione clinica, compromettendo la funzione visiva [1-5].

Le problematiche correlate alla vitrectomia e la scarsa, se non addirittura inesistente, disponibilità di terapie non invasive e prive di possibili complicanze post-operatorie ha stimolato l'introduzione di trattamenti farmacologici in grado di risolvere la VMT, senza dover ricorrere all'intervento chirurgico.

Ocriplasmina è una forma troncata della plasmina umana, in grado di demolire le proteine responsabili dell'adesione presenti tra corpo vitreo e retina, riducendone in tal modo il rigonfiamento, eliminando l'adesione vitreomaculare (*Vitreomacular Adhesion* – VMA) e migliorando il decorso della patologia. Ocriplasmina è il primo farmaco indicato negli adulti per il trattamento della VMT, compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron. Un'unica somministrazione intravitreale di ocriplasmina consente la separazione tra il corpo vitreo e la macula, risolvendo i sintomi causati dalla VMT ed eliminando in molti casi la necessità di un intervento chirurgico [6].

Negli studi clinici registrativi, i pazienti trattati con ocriplasmina hanno dimostrato maggiore probabilità di risoluzione della VMT al termine del 28° giorno, rispetto al braccio di confronto (il 26,5% nel gruppo ocriplasmina, rispetto al 10,1% nel gruppo placebo ha ottenuto la risoluzione della VMA il giorno 28;  $p < 0,001$ ). La superiorità del trattamento con ocriplasmina è stata mantenuta anche nei pazienti con VMT associata a MH: nel 40,57% dei pazienti trattati con ocriplasmina contro il 10,64% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ), si è assistito alla chiusura del MH al 28° giorno [6,7].

Numerosi studi clinici, pubblicati più recentemente, hanno documentato e confermato il miglioramento significativo dei tassi di risoluzione della trazione, dopo iniezione con ocriplasmina. I risultati degli studi sono stati in parte imputati ad una selezione più accurata della casistica rispetto agli studi registrativi, sulla base di criteri ritenuti maggiormente predittivi di efficacia ottimale (presenza ridotta o assenza di membrane epiretينية,

adesione focale e di recente insorgenza) [8-10].

Al fine di valutare il profilo farmacoeconomico di ocriplasmina è stata condotta un'analisi dei costi e degli effetti del suo impiego, in linea con l'indicazione terapeutica, utilizzando i dati clinici risultanti dai principali studi registrativi [7] ed adattando un modello farmacoeconomico, già utilizzato per analogia stima in Inghilterra [11] con dati riferibili al contesto di cura italiano (vedi Appendice A).

## METODI

In linea con le raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), si è scelto di escludere dall'analisi i pazienti con membrane epiretينية (ERM) [12]. La metodologia prescelta per la conduzione della seguente valutazione è l'Analisi Costo Efficacia (ACE), nella forma nota come Analisi di Costo Utilità (ACU).

Ocriplasmina è stata confrontata con la strategia di trattamento *Watch and Wait*, identificata da un panel di clinici come alternativa più appropriata. Essa rappresenta l'attuale standard di cura per la VMT, prima dell'intervento chirurgico, e consiste nell'osservare il paziente, fino a quando i suoi sintomi non sono abbastanza gravi da poter giustificare il ricorso alla vitrectomia.

## Struttura del modello

Il confronto diretto tra ocriplasmina vs la strategia *Watch and Wait* è stato simulato tramite un modello decisionale Markoviano, che consente di eseguire un'estrapolazione di costi ed esiti nel breve e nel lungo termine. Gli esiti del trattamento nel breve termine vengono registrati entro 6 mesi dalla diagnosi e condizionano la progressione della VA nel lungo termine.

Nello specifico, il modello elaborato riproduce una coorte ipotetica di pazienti, differenziati in 2 sottogruppi:

- pazienti con trazione vitreomaculare e senza membrane epiretينية – VMT (no ERM) (n=266);
- pazienti con trazione vitreomaculare e foro maculare – VMT + MH (n=153).

Strutturalmente il modello è costituito da 2 principali componenti:

- un modello a breve termine ad albero decisionale che simula un confronto diretto tra ocriplasmina vs la strategia *Watch and Wait*;
- un modello Markoviano che esegue un'estrapolazione di costi ed esiti nel lungo termine e tiene conto dei pazienti per tutta la loro sopravvivenza (con un tempo massimo di valutazione di 37,5 anni) (Figura 1).

In linea con il disegno degli studi di riferimento [7] e dei principali *outcome*, nel modello a breve termine è stata utilizzata una struttura diversa per i sottogruppi. Per il sottogruppo di pazienti con VMT (no ERM), gli esiti principali riguardano:

- la probabilità di risoluzione della VMT al 28° giorno ed al 6° mese;
- la possibilità di incorrere in un'apertura del MH (al 6° mese), a seguito di una VMT persistente o
- il ricorso ad un intervento di vitrectomia (entro 6 mesi dalla somministrazione del trattamento), in caso di mancata risposta al trattamento.

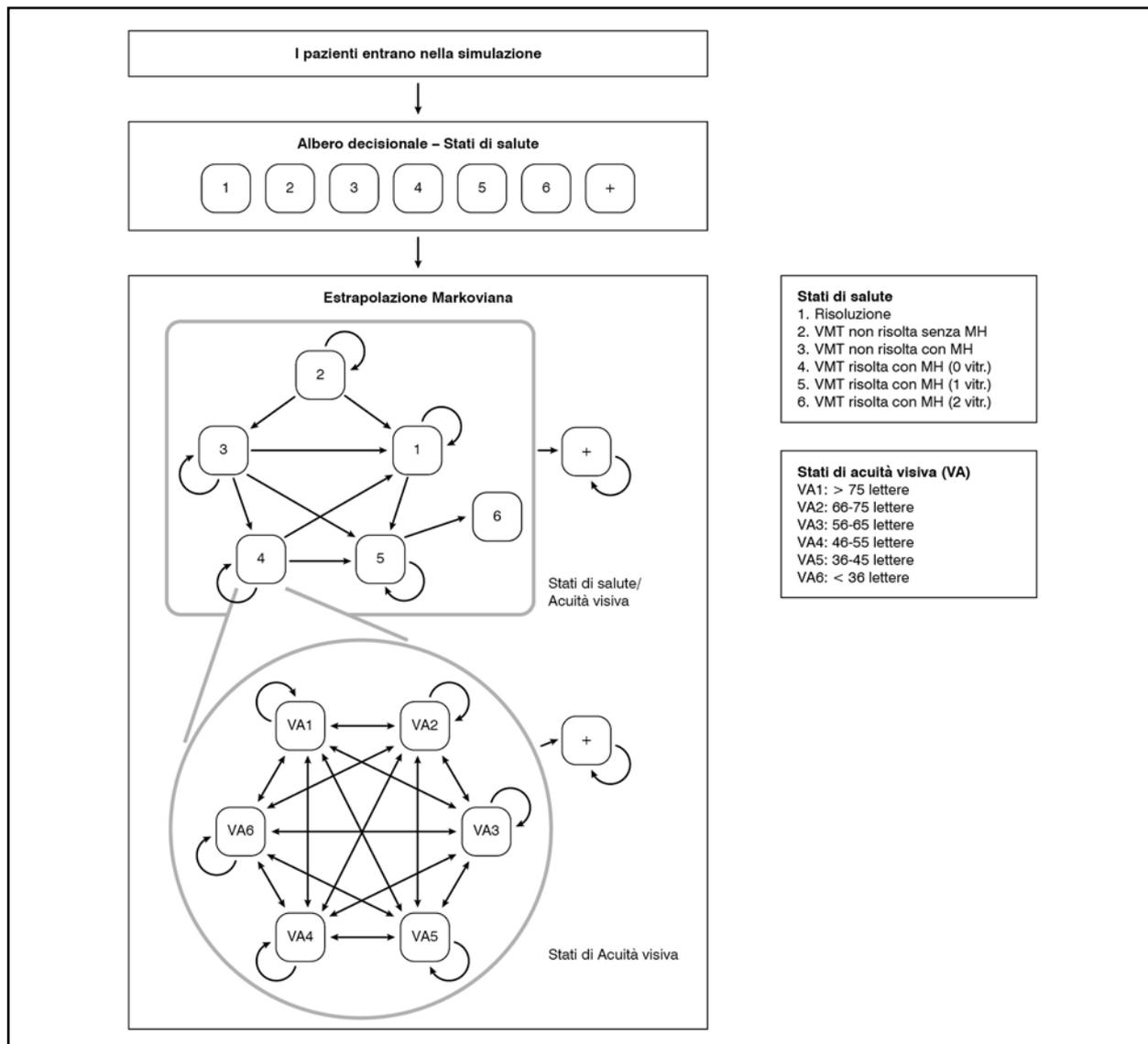
Ciascuno di questi eventi è associato ad uno specifico stato di VA, dal quale dipende la probabilità di ricorso alla vitrectomia.

Per il sottogruppo di pazienti con VMT + MH, i principali *outcome* sono espressi in termini di:

- probabilità di chiusura del MH al 28° giorno o al 6° mese;
- probabilità di risoluzione della VMT al 6° mese (senza risoluzione del MH) e indipendentemente dallo stato di VA;
- la probabilità di ricorso ad un intervento di vitrectomia per risoluzione del foro maculare, valutata simile per tutti i pazienti che rientrano nel sottogruppo.

L'analisi ipotizza che i pazienti possano ricevere fino ad un massimo di 2 vitrectomie per occhio.

Il disegno del modello impiegato si basa sul razionale clinico secondo cui la chiusura del MH, in un paziente con MH al basale è l'*endpoint* clinico principale che determina il livello di VA; inoltre nei soggetti in cui si realizza la chiusura spontanea di un MH, anche la VMT può essere considerata risolta. Tuttavia, i pazienti con VMT possono sviluppare un MH se la trazione rimane irrisolta o, re-



**Figura 1.** Rappresentazione schematica complessiva del modello  
 VMT = trazione vitreomaculare; MH = foro maculare

lativamente alla risposta al trattamento, sottoporsi a vitrectomia. Nel sottogruppo VMT + MH, viene applicata a tutti i pazienti la stessa probabilità di vitrectomia. In entrambi i sottogruppi (VMT o VMT+MH) gli esiti nel breve termine possono essere diversi, a seconda che il paziente abbia o meno un MH al basale.

Poiché i benefici clinici nel breve termine condizionano la progressione della VA nel lungo termine, lo stato finale di ogni singolo paziente nel modello a breve termine, determina la distribuzione iniziale dello stato di salute del medesimo paziente per il modello a lungo termine. La fase di estrapolazione a lungo termine è caratterizzata da due set di transizione dinamici: passaggi tra stati di malattia (*disease health states*) e transizioni tra i differenti stati di acuità visiva (*VA health states*).

L'analisi prende in considerazione anche le utilità ed essendo queste ultime direttamente correlate alla VA possono essere influenzate negativamente o positivamente, a seconda degli eventi avversi (metamorfopsia, vitrectomia e cataratta) o della risoluzione della patologia. Utilità e disutilità utilizzate nell'analisi sono state ricavate dalla letteratura disponibile [13-15] e i dati clinici non direttamente rilevabili da fonti pubblicate sono stati stimati attraverso l'opinione di esperti. È stato adottato un orizzonte temporale pari a tutta la vita del paziente, con cicli della durata di un mese (per i primi 6 mesi), di 3 mesi (per i successivi 5 anni) e di 1 anno (per il tempo di sopravvivenza rimanente), fino ad un massimo di 37,5 anni. Sostanzialmente il modello segue la coorte di pazienti fino a *exitus* di tutti i soggetti. I cicli della durata di 3 mesi e di 1 anno sono stati giudicati i più appropriati per catturare il beneficio clinico di ocriplasmina nel medio termine e contemporaneamente monitorare, nel lungo termine, il graduale declino della VA del paziente, ascrivibile, da un certo punto in poi, unicamente all'invecchiamento.

Il modello utilizzato nella seguente valutazione è stato sottoposto al giudizio di un gruppo di medici ed economisti sanitari che ne hanno confermato la rilevanza clinica, la bontà delle assunzioni utilizzate e la corrispondenza con la pratica clinica.

### Costi

La prospettiva impiegata nell'analisi è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), pertanto costi e tariffe si riferiscono ad un setting di trattamento e cura italiano. Sono stati valorizzati tutti i costi di gestione sanitari, compresi i costi degli eventi avversi (rottura retinica, distacco di retina, aumento della pressione intraoculare ed emorragia vitreale),

degli esami di monitoraggio, delle terapie farmacologiche e relativa somministrazione. Nella quantificazione sono state utilizzate le tariffe di rimborso stabilite a livello nazionale e riportate in Gazzetta Ufficiale [16]. Ogni singola iniezione intravitreale di ocriplasmina da 0,125 mg è stata quantificata ad un prezzo netto ex-factory di 2.985,66 €, come pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 27/05/2015 [17]. Partendo dal prezzo ex factory è stato calcolato il costo corrispondente all'SSN per ogni fiala pari a 2.694,56 €, applicando i tagli di Legge del -5% del 2006, per i prodotti rimborsati. Jetrea® (ocriplasmina) è classificato in fascia H, ed è un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Nell'analisi al base-case sia i dati clinici che quelli economici sono stati scontati del 3% per anno. (Si riporta in Appendice A il dettaglio degli input e dei costi unitari utilizzati).

### Input clinici

Le stime di efficacia su cui si basa il modello sono state estrapolate dalle evidenze cliniche [7] ed ipotizzano che i pazienti con VMT (no ERM) trattati con ocriplasmina hanno maggiore probabilità di avere una risoluzione della VMT non chirurgica, rispetto ai pazienti trattati con placebo (29,79% vs 7,69%), al 28° giorno ed al 6° mese (12,7% vs 10,0%). Nel sottogruppo VMT + MH, l'effetto di ocriplasmina nell'indurre la risoluzione della VMT e della chiusura del MH al 28° giorno è stata associata ad una probabilità del 40,57%, contro il 10,64% con placebo. La differenza si è mantenuta significativa fino alla fine dello studio, con il 25,00% per ocriplasmina e il 17,65% per il braccio placebo [7].

Un certo numero (limitato) di parametri non è risultato direttamente derivabile dai trial di riferimento. Il primo di questi si riferisce alla probabilità di subire un secondo intervento di vitrectomia, dopo fallimento del primo intervento ed il tasso di successo ad esso associato. Un panel di esperti intervistato ha riferito stime per questi parametri di 7,5% e di 92,5%, rispettivamente.

Parimenti, hanno riportato una frequenza di eventi di cataratta post-vitrectomia pari al 94%. La cataratta non è stata considerata come un evento avverso, ma come una complicanza della vitrectomia ed è stata ponderata solo per gli occhi non pseudofachici.

Differentemente dalle analisi simulate per altri contesti, nell'adattamento del modello all'Italia, si è scelto di utilizzare stime conservative, ipotizzando la possibilità di risoluzione spontanea della VMT e del MH nei pazienti che al 6° mese dalla diagnosi presen-

tavano ancora una trazione e non erano stati sottoposti ad alcun intervento di vitrectomia, pari rispettivamente allo 0,20% e 0,10%.

Nel caso in cui gli esperti chiamati a verificare l'attendibilità dei dati utilizzati nell'analisi fornissero stime diverse da quelle proposte, si optava per l'utilizzo di un valore medio dei dati riferiti.

Nella valutazione si è tenuto conto anche delle utilità e dei QALY, di cui la VA nel lungo periodo risulta un fattore determinante.

Ogni paziente, indifferentemente dal proprio stato di malattia, può trovarsi in uno dei 6 possibili stati di salute e ad ogni ciclo può restarvi, muoversi ad un altro o transitare allo stato di morte. A ciascun stato di salute possono essere associati 6 stati mutualmente esclusivi di acuità visiva, determinati in termini di lettere ETDRS (Tabella I). Le transizioni da uno stato di VA all'altro vengono valutate subito dopo il verificarsi di un certo evento clinico (sia esso la vitrectomia per VMT o per MH, la chiusura spontanea di un MH per risoluzione della VMT o la formazione di un MH a seguito di VMT persistente). Lo stato VA1 e VA6 rappresentano la condizione migliore e peggiore e sono associate ad una condizione di normale visione e di cecità rispettivamente. Nella simulazione il declino della VA nel lungo termine è stato ipotizzato simile a quello legato ad un normale invecchiamento, dopo una risoluzione della VMT e ad un tasso più veloce del normale, in caso di una VMT persistente. La distribuzione degli stati di VA è secondaria all'evento scatenante ed è indipendente dal trattamento. Ad esempio, in un soggetto con progressione della VMT a MH o VMT persistente, la VA tenderà a diminuire e a ristabilizzarsi successivamente, solo in caso di risoluzione spontanea. Dal momento che, fra gli assunti del modello, le utilità sono direttamente correlate alla VA, ci si attende che, non appena la VA del paziente peggiora nel tempo anche l'utilità, come conseguenza diminuisca. Il test e la tecnica di valutazione utilizzati per la misurazione della qualità di vita, correlata all'ipovisione sono stati il test psicometrico *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) e la tecnica del *Time-Trade-Off* (TTO). Il valore di utilità per ogni stato VA è stato aggiustato secondo la formula:

$$TTO\ utility = 0,86 - 0,368 (\log MAR) - 0,001 (\text{età})$$

e per simulare gli effetti della disabilità visiva, causata dalla degenerazione maculare legata all'età, si è fatto riferimento ad uno studio specifico che ha utilizzato lenti a contatto [15]. Nella descrittiva degli eventi che influenzano le utilità è stata considerata an-

Stati di salute	Stati di acuità visiva (VA)
Risolto	VA1 (0,790)
VMT non risolta, senza foro maculare (MH)	VA2 (0,670)
VMT non risolta, con foro maculare (MH)	VA3 (0,590)
VMT risolta, con foro maculare (MH) (0 vitreotomie)	VA4 (0,520)
VMT risolta, con foro maculare (MH) (1 vitreotomia)	VA5 (0,440)
VMT risolta, con foro maculare (MH) (2 vitreotomie)	VA6 (0,400)
Morte	Morte

Tabella I. Stati di salute e Acuità Visiva, considerati nell'analisi

che la metamorfopsia, sintomo chiave della VMT. Non esistono però prove dirette in letteratura che riportano i valori di disutilità ad essa associabili benché, secondo l'opinione di esperti sia un sintomo con un peso significativo sulla qualità della vita dei pazienti che implica una visione distorta e compromette lo svolgimento di un buon numero di attività abituali. Sono stati esaminati una serie di possibili approcci per stimare in modo indiretto l'impatto sulla qualità della vita ed il punteggio di disutilità associato. Sulla base dello studio di Fukuda et al. [18], che ha valutato la relazione esistente tra la qualità di vita e la funzione visiva, in 32 pazienti, sottoposti a vitrectomia per MH e misurato la qualità della vita con l'VFQ-25, si è giunti a valorizzare un punteggio pari a 0,017. La qualità della vita associata alla metamorfopsia è la stessa, indipendentemente dal sottogruppo ed è stata associata ai pazienti la cui VMT è rimasta irrisolta, o il MH aperto. La rottura della retina e l'aumento della pressione intraoculare sono stati considerati come costi e ad essi è stato associato un valore di disutilità, ricavato dai dati disponibili in letteratura [19-21]. Le disutilità sono state normalizzate per la durata di un ciclo ad eccezione della metamorfopsia che può persistere fino a risoluzione della VMT o chiusura del MH.

### Analisi di sensibilità

Nei modelli di simulazione la validità delle assunzioni effettuate è rilevante, dal momento che alcune di esse possono influenzare in modo significativo i risultati. L'analisi di sensibilità si propone di verificare come mutino gli indici finali di costo-efficacia nel caso in cui variassero le variabili utilizzate per il loro calcolo. Essa, in altri termini, consente di verificare la robustezza del modello sperimentale o teorico al variare dei parametri chiave da cui esso dipende, in funzione della incertezza collegata alla natura stessa del modello o delle stime utilizzate nel modello medesimo [22].

Per assicurare la trasparenza delle modalità di analisi e gli effetti dell'incertezza legata alla

struttura dell'analisi e alle evidenze provenienti dalle fonti dei dati, sono state condotte analisi di sensibilità deterministiche (univariate) ed analisi di sensibilità probabilistiche (multivariate).

L'analisi di sensibilità probabilistica ha permesso di testare l'impatto congiunto delle varie fonti di incertezza e i risultati sono stati riportati computando le *Cost-Effectiveness Acceptability Curves* (CEAC), distinte per i 2 sottogruppi (VMT-no ERM e VMT + MH) e testando la probabilità che il trattamento con ocriplasmina sia costo-efficace per diversi livelli di soglia di rapporto di costo-efficacia (30.000-50.000 €/QALY).

Nell'analisi di sensibilità probabilistica sono state generate 5.000 simulazioni, per ogni scenario ed essa ha tenuto conto in maniera simultanea delle variazioni dei parametri incerti.

L'analisi di sensibilità deterministica è stata condotta per verificare come mutano gli indici finali al variare del prezzo di ocriplasmina

(+/- 10, 20 e 30%), così da presentare un range di valori di costo ragionevoli che l'ente pagatore verosimilmente si troverà a sostenere.

## RISULTATI

I risultati sono stati espressi come Rapporti Incrementali Costo-Efficacia (ICER) e gli anni di vita aggiustati per la qualità di vita (QALY) sono stati stimati in base al tempo trascorso nei rispettivi stati di VA. La Tabella II riporta in dettaglio i risultati ottenuti per ciascun sottogruppo di pazienti, al base-case, secondo la prospettiva del SSN.

L'utilizzo di ocriplasmina confrontato con la strategia *Watch and Wait* è atteso che generi un guadagno di 0,11 QALY ad un costo aggiuntivo di € 1.873 per paziente con VMT (no ERM), determinando un ICER di € 16.683 per QALY. Nel gruppo VMT+MH, invece, ocriplasmina, rispetto al *Watch and Wait* genera un guadagno atteso di 0,077 QALY per paziente, a fronte di un costo aggiuntivo di € 2.185, con un ICER pari a € 28.294 per QALY guadagnato.

I costi più alti imputabili al costo di ocriplasmina sono in parte compensati da un guadagno di QALY in tutti i sottogruppi di pazienti. Se si confronta l'ICER di ocriplasmina col valore di soglia indicato dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES) (un range compreso tra € 25.000 ed € 40.000 per QALY) [23] o con quello riscontrato nella pratica delle più importanti agenzie internazionali (NICE), ocriplasmina si può ritenere un'alternativa terapeutica costo-efficace nei pazienti con VMT, anche associata a MH (Tabella II).

## Analisi di sensibilità

Le curve di accettabilità, riportate nelle Figure 2 e 3 indicano che la probabilità di ocriplasmina di essere costo-efficace, negli scenari simulati è pari al 96,10% ad al 81,64% nei pazienti con VMT (no ERM) e MH rispettivamente, se si definisce un cut-off intorno a € 50.000, per anno di vita guadagnato. Tale probabilità rimane del 83,98% nei pazienti con VMT (no ERM) e del 54,14 % nei pazienti con VMT + MH, se si considera una soglia di accettabilità di 30.000 €/QALY. L'analisi ha mostrato una buona robustezza dei risultati: l'ICER è sempre al di sotto della soglia di 40.000 €/QALY.

Per testare la sensibilità dei risultati alla variazione del prezzo di ocriplasmina, nell'analisi il prezzo è stato fatto variare in maniera deterministica del ± 10-20-30%. La Tabella III mostra come le variazioni del prezzo di ocriplasmina influiscano sull'ICER. Riducendo del 20% il prezzo di ocriplasmina

	VMT (no ERM)	VMT+MH
Costo incrementale (€)	1.873,14	2.185,29
Anni di vita incrementali	0,0158	0,0017
QALY incrementali	0,1123	0,0772
ICER (€/QALY)	16.682,62	28.294,20
Anni di vita salvati (con cecità) (pp)	0,1017	0,0109
Vitrectomie evitate (pp)	0,0991	0,0846

Tabella II. Risultati al base-case

	VMT (no ERM)	VMT+MH
Anni di vita incrementali	0,0158	0,0017
QALY incrementali	0,1123	0,0772
<b>Variazione -10% (€ 2.425,10)</b>		
Costo incrementale (€)	1.603,68	1.915,83
ICER (€/QALY)	14.282,74	24.805,35
<b>Variazione -20% (€ 2.155,65)</b>		
Costo incrementale (€)	1.334,23	1.646,38
ICER (€/QALY)	11.882,95	21.316,62
<b>Variazione -30% (€ 1.886,19)</b>		
Costo incrementale (€)	1.064,77	1.376,92
ICER (€/QALY)	9.483,07	17.827,77
<b>Variazione +10% (€ 2.964,01)</b>		
Costo incrementale (€)	2.142,59	2.454,74
ICER (€/QALY)	19.082,41	31.782,93
<b>Variazione +20% (€ 3.233,47)</b>		
Costo incrementale (€)	2.412,05	2.724,20
ICER (€/QALY)	21.482,29	35.271,78
<b>Variazione +30% (€ 3.502,93)</b>		
Costo incrementale (€)	2.681,51	2.993,66
ICER (€/QALY)	23.882,17	38.760,64

Tabella III. Analisi di sensibilità univariata

(portandolo a € 2.155,65), l'ICER scende a 11.882 €/QALY e 21.316 €/QALY per i pazienti nel gruppo VMT e VMT+MH, rispettivamente. Indipendentemente dall'entità della variazione del prezzo, gli esiti evidenziano che il sottogruppo di pazienti più sensibile è il VMT + MH. Tutti gli ICER prodotti dall'analisi, incluso il valore più elevato rispettano il range di soglia di accettabilità, indicato a livello nazionale [23].

**DISCUSSIONE**

I pazienti affetti da VMT, pur presentando a volte ancora un buon livello di acuità visiva, manifestano spesso altri sintomi particolarmente fastidiosi come la distorsione della visione centrale con la presenza di linee ondulate (metamorfopsia). In presenza invece di trazione associata ad un foro retinico a tutto spes-

sore compagno, oltre alla metamorfopsia e riduzione dell'acuità visiva, anche altre manifestazioni cliniche come la presenza di un vero e proprio scotoma all'interno del campo visivo (macchia cieca). Alcuni pazienti inizialmente trascurano questi sintomi considerandoli una normale componente del processo di invecchiamento, consentendo, inconsapevolmente, alla malattia di progredire fino ad un livello grave di compromissione funzionale.

È ben nota la correlazione tra qualità visiva e qualità di vita/benessere psico-fisico dei pazienti: la perdita visiva infatti è qualcosa di più del non essere in grado di leggere un paio di righe su una tabella, il danneggiamento della vista è associato con il declino delle funzioni fisiche, depressione ed incremento della mortalità [14].

Avere quindi a disposizione una terapia farmacologica, come quella rappresentata da

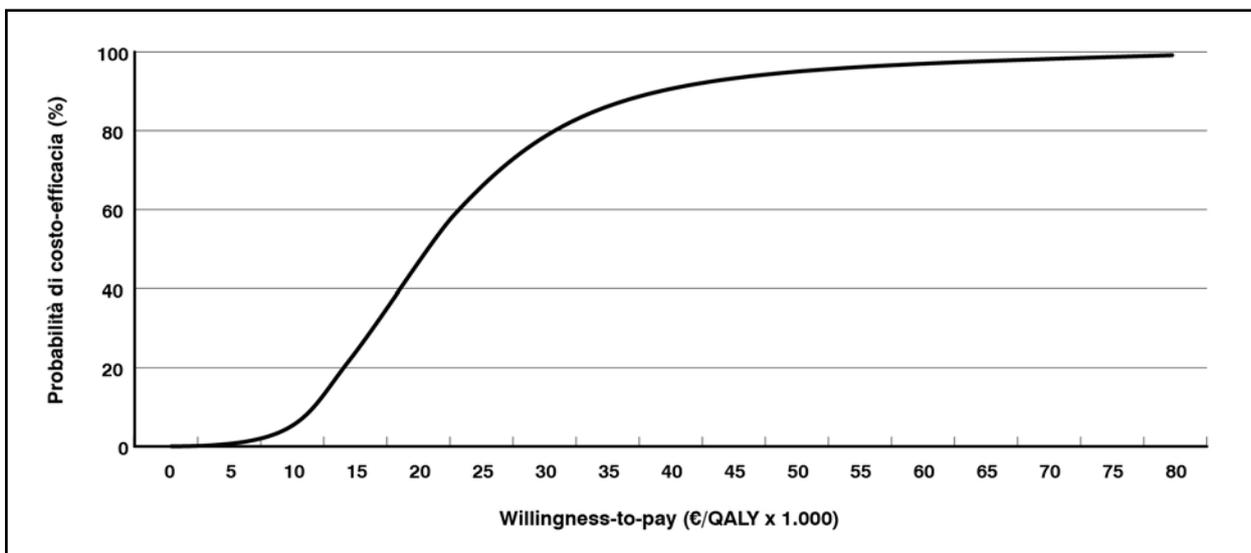


Figura 2. PSA/Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC) per pazienti VMT (no ERM) in funzione della disponibilità a pagare

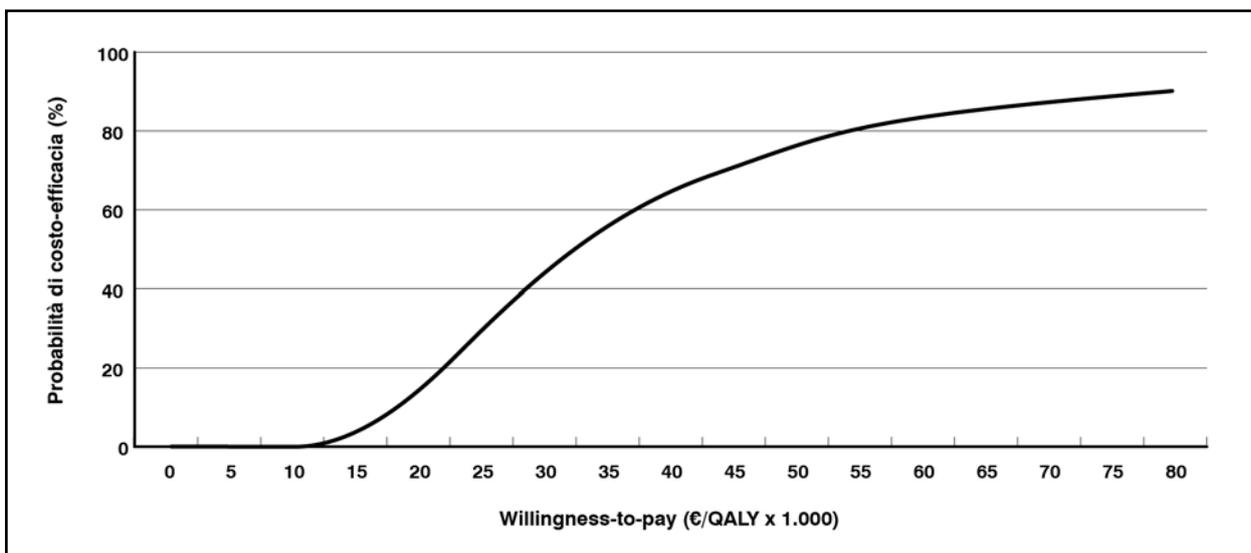


Figura 3. PSA/Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC) per pazienti VMT+MH in funzione della disponibilità a pagare

ocriplasmina, consente di intervenire in una fase precoce nei pazienti affetti da VMT evitando che la sintomatologia di questi pazienti peggiori ulteriormente, anche ad un livello di irreversibilità, e consentendo loro un recupero funzionale maggiore, sia in termini quantitativi che qualitativi, rispetto ai pazienti nei quali viene adottata la procedura dell'attesa vigile (destinati inevitabilmente ad un progressivo peggioramento funzionale).

Sono inoltre da considerare i grandi vantaggi che un'iniezione intravitale di farmaco possa offrire al paziente affetto da VMT rispetto all'intervento di vitrectomia. L'invasività di un farmaco somministrato per via intravitale è sicuramente molto inferiore rispetto ad una chirurgia che presupponga l'asportazione del vitreo associata spesso all'utilizzo di sostituti vitreali. Il *Watch and Wait* è una procedura adottata ad oggi nella stragrande maggioranza dei casi in quanto molte volte i pazienti affetti da VMT presentano un ottimo livello di acuità visiva accompagnato però da disturbi della visione tipo metamorfopsia a volte molto invalidanti. La VMT infatti può interessare persone ancora giovani in piena attività lavorativa in cui una difficoltà alla lettura, ad esempio, può risultare in una ridotta qualità della vita. Avere quindi a disposizione una terapia farmacologica poco invasiva con bassissima incidenza di complicanze e con semplice metodo di somministrazione rappresenta un'alternativa efficace all'attesa, spesso molto lunga, di una risoluzione spontanea o di una riduzione della VA tale da giustificare un intervento chirurgico. Un ruolo fondamentale nel successo della terapia è senza dubbio l'accurata selezione dei pazienti

Lo studio riportato è un'analisi di costo utilità ottenuta adattando il modello utilizzato in Inghilterra al contesto italiano, escludendo dall'analisi i pazienti con ERM [11].

Attualmente, in Italia non esiste una soglia mandatoria per considerare una terapia costo-efficace. La letteratura in merito è piuttosto frammentaria e sebbene le varie proposte risultino aggirarsi intorno agli stessi termini numerici, l'AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) indica un range di soglia compreso tra 25.000 e 40.000 €/QALY [23]. L'analisi effettuata in questo studio mostra che ocriplasmina, pur impattando maggior-

mente sul budget del SSN rispetto all'attuale standard terapeutico (attesa vigile ed eventuale intervento di vitrectomia), migliora la qualità della vita del paziente ed è sempre un trattamento costo-efficace se si stabilisce un cut-off di 40.000 €/QALY.

Recentemente è stato pubblicato un altro studio che ha valutato il profilo costo-efficacia delle diverse opzioni di trattamento (chirurgico e farmacologico) nel trattamento della VMT, associata o non a MH [24]. Rispetto alla presente analisi, lo studio sopraccitato confronta costi ed efficacia associabili all'intervento chirurgico di vitrectomia rispetto a quelli imputabili al trattamento farmacologico con ocriplasmina, senza prendere in considerazione l'attesa vigile (*Watch and Wait*). Tuttavia esso non risulta confrontabile con la nostra analisi dal momento che è stato effettuato in un contesto socio-sanitario differente e non confrontabile con quello italiano e considerando costi sanitari validi nel contesto di analisi di riferimento, incluso il costo del farmaco (la terapia con ocriplasmina è stata quantificata pari a \$ 3.950).

Per questo motivo si è ritenuto opportuno effettuare uno studio di costo efficacia di ocriplasmina specifico per l'Italia.

## CONCLUSIONI

L'iniezione intravitale di ocriplasmina al prezzo rimborsato in Italia, ha mostrato nei sottogruppi di pazienti VMT (no ERM) e MH un profilo costo efficacia accettabile. Rispetto alla strategia *Watch and Wait* e/o vitrectomia, ocriplasmina è un'alternativa sempre più efficace e l'incremento di costo dovuto all'utilizzo di ocriplasmina è giustificato da un vantaggio in termini d'incremento di qualità di vita. Sebbene in Italia non esista una soglia ufficiale di accettabilità (*willingness to pay*) di una tecnologia basata sull'ICER, i risultati dell'analisi riportata mostrano che il valore dell'ICER è sempre accettabile e ocriplasmina è sempre costo efficace se si stabilisce una soglia di accettabilità di 40.000 €/QALY. Dunque i risultati di questa analisi economica esplorativa hanno confermato che per l'SSN, ocriplasmina rappresenta una valida scelta terapeutica al trattamento dei pazienti con VMT, con e senza fori maculari.

## BIBLIOGRAFIA

1. Girach A, Pakola S. Vitreomacular Interface Diseases: Pathophysiology, Diagnosis and Future Treatment Options. *Expert Rev Ophthalmol* 2012; 7: 311-23; <http://dx.doi.org/10.1586/eop.12.34>
2. Bandello F, Arpa P, Azzolini C, et al. Documento di consenso: Gestione diagnostica e clinica delle trazioni vitreomaculari. Disponibile on line su: [http://www.fondazionebietti.it/sites/default/files/pdf/documento\\_consenso\\_trazioni\\_vitreomaculari.pdf](http://www.fondazionebietti.it/sites/default/files/pdf/documento_consenso_trazioni_vitreomaculari.pdf)

3. Steel DHW, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)* 2013; 27(Suppl 1): S1-S2; <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2013.212>
4. García-Layana A, García-Arumí J, Ruiz-Moreno M, et al. A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 809640; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/412903>
5. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120: 2611-9; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>
6. European Medicine Agency (EMA). European public assessment report: ocriplasmina. 2015, EMA/177035/2015
7. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al.; for the MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012; 367: 606-15; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110823>
8. Singh RP, Li A, Bedi R, et al. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 356-60; <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304219>
9. Meyer JC, Shah GK, Blinder KJ, et al. Early Evolution of the Vitreomacular Interface and Clinical Efficacy After Ocriplasmin Injection for Symptomatic Vitreomacular Adhesion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46: 209-16; <http://dx.doi.org/10.3928/23258160-20150213-21>
10. Willekens K, Abegão Pinto L, et al. Improved efficacy of ocriplasmin for vitreomacular traction release and transient changes in optic disk morphology. *Retina* 2015; 35: 1135-43; <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0000000000000507>
11. NICE technology appraisal guidance 297. Ocriplasmin for treating vitreomacular traction. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta297/resources/ocriplasmin-for-treating-vitreomacular-traction-82600738429381>
12. NICE Guidance. Ocriplasmin is not effective in patients with ERM. The use of ocriplasmin in people with vitreomacular traction with an epiretinal membrane, but without a stage II macular hole, is not a cost-effective use of NHS resources. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/donotdo/ocriplasmin-is-not-effective-in-patients-with-erm-the-use-of-ocriplasmin-in-people-with-vitreomacular-traction-with-an-epiretinal-membrane-but-without-a-stage-ii-macular-hole-is-not-a-cost-effective-use>
13. Payakachat N, Summers K, Pleil A, et al. Predicting EQ-5D utility scores from the 25-item National Eye Institute Vision Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) in patients with age-related macular degeneration. *Qual Life Res* 2009; 18: 801-13; <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-009-9499-6>
14. Tosh J, Brazier J, Evans P, et al. A Review of Generic Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Visual Disorders. *Value in Health* 2012; 15: 118-27; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.08.002>
15. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, et al. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value in Health* 2009; 12: 793-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00527.x>
16. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. GU Serie Generale n.23 del 28-1-2013 - Suppl. Ordinario n. 8
17. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Jetrea», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. Determina n. 578/2015. GU Serie Generale n.121 del 27-5-2015
18. Fukuda S, Okamoto F, Yuasa M, et al. Vision-related quality of life and visual function in patients undergoing vitrectomy, gas tamponade and cataract surgery for macular hole. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1595-9; <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2008.155440>
19. Brown G, Brown M, Brown H, et al. A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 1170-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.019>
20. Busbee B, Brown M, Brown G, et al. Incremental cost-effectiveness of initial cataract surgery. *Ophthalmology* 2002; 109: 606-12; [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)00971-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00971-X)
21. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compared with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the Diabetes Mellitus Model in patients with type 2 diabetes in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 203-20; <http://dx.doi.org/10.5414/CP45203>
22. Mantovani LG. Health technology assessment. Principi, concetti, strumenti operative. Milano: Il Sole 24 Ore Sanità, 2011
23. Fattore G. Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2009; 11: 83-93
24. Chang JS, Smiddy WE. Cost Evaluation of Surgical and Pharmaceutical Options in Treatment for Vitreomacular Adhesion and Macular Holes. *Ophthalmology* 2014; 12: 1720-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.029>
25. Lafuma A, Brezin A, Lopatriello S, et al. Evaluation of non medical costs associated with visual impairment in four European countries (France, Italy, Germany and the United Kingdom). *Pharmacoeconomics* 2006; 24:193-205

## APPENDICE A

### Parametri al base-case

	Valore	Fonte
<b>Costi e risorse</b>		
Vitrectomia	€ 1.595,00	DRG 42-36 (media RO) [16]
Cataratta	€ 994,00	DRG 39 (DH) [16]
Iniezione intravitreale	€ 220,70	Tariffa ambulatoriale (media): Iniezione di sostanze intravitreale; Assobiomedica
Ocriplasmina	€ 2.985,66	GU n.121 del 27/05/2015 [17]
<b>Monitoraggio<sup>1</sup></b>		
Tomografia a Coerenza Ottica	€ 46,48	Codice esame 95.12 [16]
Visita specialistica	€ 20,66	Codice esame 95.02 [16]
Visite di controllo per i pazienti con VMT: W&W (n.)	2,25	Panel di esperti clinici
OCT per i pazienti con VMT : W&W (n.)	2,25	Panel di esperti clinici
Visite di controllo dopo vitrectomia (n.)	2,25	Panel di esperti clinici
OCT dopo vitrectomia (n.)	1,50	Panel di esperti clinici
Visite di controllo dopo ocriplasmina (n.)	1,50	Panel di esperti clinici
OCT dopo ocriplasmina (n.)	1,19	Panel di esperti clinici
<b>Complicanze</b>		
Rottura retinica	€ 1.520,00	DRG 36 (media RO-DH) [16]
Distacco della retina	€ 1.520,00	DRG 36 (media RO-DH) [16]
Aumento della pressione intraoculare	€ 45,36	Codice esame 95.02 [16]; terapia con β-bloccanti + prostaglandine (1 conf. al mese) PP: 24,70 €; Database AIFA
Emorragia vitreale	€ 1.581,50	DRG 42 (media RO-DH) [16]
Costo annuale della cecità (VA 6)	€ 11.701,00	Lafuma et al. 2006 [25]
<b>Tasso degli eventi</b>		
Probabilità di una seconda vitrectomia per MH (in caso di una prima fallimentare)	7,50%	Panel di esperti clinici
Probabilità di successo di una seconda vitrectomia	92,50%	Panel di esperti clinici
Cataratta, dopo vitrectomia	94,00%	Panel di esperti clinici
Rottura retinica, dopo vitrectomia	13,23%	Trial clinico [7,11]
Distacco di retina, dopo vitrectomia	13,23%	Trial clinico [7,11]
Innalzamento della pressione intraoculare, dopo vitrectomia	26,46%	Trial clinico [7,11]
Emorragia vitreale, dopo vitrectomia	3,31%	Trial clinico [7,11]
Emorragia vitreale, dopo ocriplasmina	0,22%	Trial clinico [7,11]
Distacco di retina, dopo ocriplasmina	0,43%	Trial clinico [7,11]
Innalzamento della pressione intraoculare, dopo ocriplasmina	2,37%	Trial clinico [7,11]
Rottura retinica, dopo ocriplasmina	0,22%	Trial clinico [7,11]
<b>Probabilità</b>		
Vitrectomia per VMT (VA1, trimestrale)	2,28%	Logit sui dati del trial clinico [7]
Vitrectomia per VMT (VA2, trimestrale)	3,26%	Logit sui dati del trial clinico [7]
Vitrectomia per VMT (VA3, trimestrale)	4,63%	Logit sui dati del trial clinico [7]
Vitrectomia per VMT (VA4, trimestrale)	6,51%	Logit sui dati del trial clinico [7]
Vitrectomia per VMT (VA5, trimestrale)	9,06%	Logit sui dati del trial clinico [7]
Vitrectomia per VMT (VA6, trimestrale)	12,40%	Logit sui dati del trial clinico [7]
Vitrectomia per MH (trimestrale)	43,10%	Trial clinico [7,11]
Chiusura del MH, dopo vitrectomia	82,43%	Trial clinico [7,11]
Apertura di un MH con VMT persistente (trimestrale)	5,22%	Trial clinico [7,11]
Prevalenza della metamorfopsia, nei pazienti con MH	88,50%	ThromboGenics (data on file)
Prevalenza della metamorfopsia, nei pazienti con VMT	69,70%	ThromboGenics (data on file)
Risoluzione spontanea del MH	0,10%	Panel di esperti clinici
Risoluzione spontanea della VMT	0,20%	Panel di esperti clinici

<sup>1</sup> Le frequenze sono riferite a un arco temporale di 3 mesi