

POLITICHE DEL FARMACO

Lo strano derby tra bevacizumab e ranibizumab. Ma il biglietto chi lo paga?

LE SQUADRE APPATTATE

Il bevacizumab (nome commerciale Avastin®) è un anticorpo monoclonale che blocca la crescita dei vasi sanguigni (angiogenesi) attraverso il legame con il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF).

Il bevacizumab è nato come antitumorale, ma si è successivamente scoperto che questo farmaco può essere utile anche in alcune patologie dell'occhio caratterizzate dalla formazione di vasi sanguigni nella retina (degenerazione maculare; retinopatia del neonato prematuro). L'uso del bevacizumab in Italia (ma non solo) è però autorizzato solo nella terapia di alcuni tumori e non per il trattamento delle malattie della retina: nonostante l'esistenza di prove scientifiche sulla sicurezza e efficacia del farmaco nella degenerazione maculare, la ditta produttrice (la Roche) non ha mai fatto richiesta alle autorità regolatorie per estendere anche a questa malattia l'indicazione d'uso del farmaco.

La stessa ditta che aveva inizialmente prodotto il bevacizumab (Genentech, controllata dalla Roche) ha successivamente sviluppato e registrato il ranibizumab (nome commerciale Lucentis®, commercializzato in Europa da Novartis), il frammento del bevacizumab che si lega al VEGF, come terapia della degenerazione maculare della retina.

Questi due farmaci sono assurti all'onore della cronaca nel marzo 2014, dopo che l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Antitrust) ha sanzionato Roche e Novartis per aver "posto in essere un'intesa restrittiva della concorrenza, contraria al diritto antitrust comunitario, nel mercato dei farmaci per la cura di gravi patologie vascolari della vista"¹.

Scrivendo l'Antitrust nel comunicato stampa: "Dalla documentazione acquisita, anche grazie alla collaborazione del Gruppo Antitrust del Nucleo Speciale Tutela Mercati della Guardia di Finanza, è

emerso che le capogruppo Roche e Novartis, anche attraverso le filiali italiane, hanno concertato sin dal 2011 una differenziazione artificiosa dei farmaci Avastin e Lucentis, presentando il primo come più pericoloso del secondo e condizionando così le scelte di medici e servizi sanitari.

Avastin è un prodotto che è stato registrato per la cura del cancro ma dalla metà degli anni Duemila è stato utilizzato in tutto il mondo anche per la cura di patologie vascolari oculari molto diffuse; Lucentis è un farmaco basato su una molecola in tutto simile a quella di Avastin ma è stato appositamente registrato (da Genentech negli USA e da Novartis nel resto del mondo) per le patologie della vista fino a quel momento curate con Avastin. La differenza di costo per iniezione è significativa: Avastin ha un costo pari al massimo a 81 euro, mentre il costo di Lucentis risulta attualmente pari a circa 900 euro (in precedenza, peraltro, il costo superava i 1.700 euro).

A fronte del rischio che le applicazioni oftalmiche di Avastin, vendute a un prezzo molto meno alto, ostacolassero lo sviluppo commerciale del ben più caro Lucentis, Roche e Novartis hanno posto in essere una complessa strategia collusiva, volta a ingenerare tra i medici curanti e più in generale il pubblico timori sulla sicurezza del primo. Tali attività sono proseguite e sono state anzi intensificate quando da una serie sempre maggiore di studi comparativi indipendenti, e pertanto non controllabili dalle imprese, è definitivamente emersa l'equivalenza dei due farmaci.

Le condotte delle imprese trovano la loro spiegazione economica nei rapporti tra i gruppi Roche e Novartis: Roche, infatti, ha interesse ad aumentare le vendite di Lucentis perché attraverso la sua controllata Genentech – che ha sviluppato entrambi i farmaci – ottiene su di esse rilevanti royalties da Novartis. Quest'ultima, dal canto suo, oltre a guadagnare dall'incremento delle vendite di Lucentis, detiene una rilevante partecipazione in Roche, superiore al 30%. Non è stata invece ritenuta responsabile dell'illecito la controllata di Roche, la società californiana Genentech.

In considerazione della particolare gravità dell'illecito, l'Autorità ha comminato al gruppo Novartis una sanzione di 92 milioni di euro e al gruppo Roche una sanzione di 90,5 milioni di euro, per un totale di oltre 180 milioni di euro¹.

Fino al 2012 il bevacizumab poteva essere erogato a carico del Servizio Sanitario Nazionale

POLITICHE DEL FARMACO Lo strano derby tra bevacizumab e ranibizumab. Ma il biglietto chi lo paga?

(SSN), pur in mancanza di indicazione per la degenerazione maculare (off-label). Nel settembre 2012 l'AIFA aveva deciso di escluderlo dai farmaci rimborsabili dal SSN per problemi di sicurezza e per la presenza di un'alternativa autorizzata per l'uso oftalmico. In questo modo il SSN ha dovuto far fronte a maggiori costi per un farmaco sostanzialmente simile. La modifica del cosiddetto decreto Di Bella che regola l'uso off-label dei farmaci (DL 20 marzo 2014 convertito in Legge n. 79 del 16 maggio 2014) ha consentito la possibilità di inserire nuovamente il bevacizumab nella lista 648/96, rendendolo così di nuovo erogabile a carico del SSN a patto che fossero rispettate alcune condizioni, tra cui il confezionamento in monodose del farmaco ad opera esclusivamente delle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione, per garantirne la sterilità; la somministrazione in centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni; l'attivazione di un registro per il monitoraggio delle reazioni avverse².

BEVACIZUMAB E RANIBIZUMAB: CHI VINCE? IL GIUDIZIO DELLA SCIENZA

Gli studi clinici che hanno confrontato l'efficacia di bevacizumab e ranibizumab non hanno documentato differenze di efficacia tra i due farmaci.

È stato, invece, oggetto di dibattito se vi fossero differenze nella sicurezza di impiego.

Una revisione di un gruppo di oftalmologi cinesi pubblicata il 18 aprile 2014 sulla rivista *International Journal of Ophthalmology*, e ripresa poche settimane più tardi sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha valutato 4 studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e 10 studi retrospettivi e ha concluso che l'efficacia dei due farmaci non è differente, che non sono state osservate differenze riguardo alla mortalità e al rischio di tromboembolia arteriosa, mentre il ranibizumab era associato a un minor rischio di infiammazione oculare (ma solo negli studi retrospettivi, e in particolare in uno dei sette esaminati, ma non in quelli randomizzati) e a un minor rischio di trombosi venosa (sulla base di 2 soli RCT)³. Aggregando i dati dei due studi il

rischio di trombosi venosa era 0,3% nei trattati con ranibizumab e 1,4% nei trattati con bevacizumab. In termini assoluti, l'eccesso (differenza) di rischio di trombosi venosa con bevacizumab rispetto a ranibizumab è 1,1%; il maggior rischio di trombosi con bevacizumab si manifesterebbe in un caso in più ogni 91 pazienti che ricevono il farmaco.

Come sottolineato, però, da Valentino Conti in un articolo su Focus Farmacovigilanza questa metanalisi soffre di alcuni limiti. In particolare, considerando i dati di follow-up più recenti degli studi inclusi il maggior rischio di trombosi venosa non sarebbe più statisticamente significativo (RR 0,91 IC95%: 0,37-2,25)⁴.

Per valutare la sicurezza di impiego sono state condotte e pubblicate negli ultimi mesi altre revisioni sistematiche della letteratura. La più approfondita è quella della Cochrane Collaboration, che ha preso in considerazione i risultati di 9 studi comparativi, di cui 3 non pubblicati, per un totale di 3665 pazienti⁵. In questa metanalisi non sono state osservate differenze nella mortalità a 1 o 2 anni (3,4% con ranibizumab versus 3,7% con bevacizumab; Rischio Relativo 1,10 IC95% 0,78-1,57; $p=0,59$), né nell'incidenza di eventi avversi sistemici seri (22% con ranibizumab e 24% con bevacizumab RR=1,08 IC95% 0,90 - 1,31, $p=0,4$). Non sono risultate differenze significative riguardo al rischio di specifici eventi avversi, con l'eccezione degli eventi gastrointestinali, più frequenti con il bevacizumab (RR 1,82; IC95% 1,04-3,19). I ricercatori della Cochrane Collaboration hanno effettuato anche un'analisi di "sensibilità" per valutare l'impatto sui risultati della metanalisi dell'esclusione di alcuni studi. Includendo soltanto gli studi pubblicati, l'unico esito che variava era il rischio di avere almeno un evento avverso serio nei trattati con bevacizumab (RR 1,21; 1,06-1,37)⁵.

Altre metanalisi, basate esclusivamente sui dati pubblicati, sono giunte a conclusioni simili: lieve aumento del rischio di eventi avversi seri con il bevacizumab, ma nessun aumento significativo del rischio di specifici eventi (in particolare di tromboembolia)⁶⁻⁸.

Resta in sospeso una domanda: come mai l'AIFA sul suo sito ha deciso di pubblicare e dare visibilità

POLITICHE DEL FARMACO Lo strano derby tra bevacizumab e ranibizumab. Ma il biglietto chi lo paga?

soltanto alla metanalisi meno solida dal punto di vista metodologico?

L'ALLARME DELLA FEDERANZIANI, OVVERO LO SCARMAZZO

L'esame delle evidenze disponibili in letteratura non documenta, quindi, significative differenze nell'efficacia e nella sicurezza di impiego tra i due farmaci.

Nonostante questo l'8 ottobre 2014 FederAnziani ha chiesto all'AIFA di sospendere immediatamente l'uso oftalmologico del bevacizumab: *"FederAnziani, la Federazione delle Associazioni della terza età, da Cagliari, dove è in corso di svolgimento il 70esimo Congresso della Federazione dei Medici di Medicina Generale (FIMMG), chiede all'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, l'immediata sospensione dell'utilizzo del farmaco Avastin in campo oftalmologico e ai NAS di approfondire quanto segue. Una richiesta così drastica fa seguito ai risultati delle numerose chiamate giunte al numero verde istituito poco prima dell'estate per decisione dell'advisory board che FederAnziani, con FIMMG, la Federazione dei Medici di Medicina Generale, e FederFarma, hanno costituito insieme a rappresentanti del Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, AIFA, Agenas e diverse società scientifiche, tra cui la Società Oftalmologica Italiana (SOI), allo scopo di predisporre un questionario da somministrare ai pazienti affetti da maculopatia, per lo più anziani.*

In soli 40 giorni sono arrivate oltre 245 chiamate con il 46% di questionari completi. Sul totale dei rispondenti si è riscontrato che ben il 17,8% ha dichiarato di aver avuto reazioni avverse, tra cui gravissime emorragie per il 25%, perdita della vista per il 15% e infine reazioni avverse non gravi di cui rossore, bruciore e fastidio sino al 60% dei casi.

Di fronte a questi dati allarmanti, gravi, FederAnziani chiede a gran voce ai vertici di AIFA di convocare immediatamente una CTS straordinaria, commissione tecnico-scientifica, al fine di sospendere immediatamente in via precauzionale l'uso in ogni forma, composizione e mezzo del farmaco Avastin in campo oftalmologico, di essere uditi in CTS e di inviare gli ispettori dell'AIFA e i carabinieri dei NAS in tutti gli ospedali, per controllare se le reazioni avverse, che verranno inviate in data odierna all'AIFA, erano state segnalate. Qualora questi dati venissero

confermati, FederAnziani chiede che tutti gli atti siano trasmessi all'Autorità Giudiziaria per le opportune indagini.

A sostegno interviene la FIMMG: "L'indagine mette in evidenza dati importanti e allarmanti che le istituzioni devono prendere in considerazione e approfondire rapidamente per gli eventuali provvedimenti a tutela dei cittadini"⁹.

Chi ha ragione, dunque, la revisione della Cochrane o l'allarme di FederAnziani? Per rispondere occorre sottolineare come le prove scientifiche non abbiano tutte la stessa solidità e attendibilità. I dati raccolti attraverso studi clinici randomizzati, per esempio, hanno un'attendibilità maggiore di segnalazioni ricevute spontaneamente da medici o pazienti.

Entrando nel merito delle scarse affermazioni contenute nella nota di FederAnziani emerge che:

- 1. 245 persone hanno chiamato il numero verde dedicato.** Ma... quanti sono in Italia i pazienti che hanno ricevuto un trattamento con bevacizumab? I 245 che hanno telefonato rappresentano un campione rappresentativo di questa popolazione? In genere chi telefona ha avuto problemi o è particolarmente preoccupato. Potrebbe trattarsi quindi di una popolazione selezionata, e il limite di questo tipo di raccolta dati è quello di sovrastimare il rischio.
- 2. I questionari completi erano il 46%.** Nella maggior parte dei casi, quindi, i questionari non erano completi.
- 3. "Il 17,8% ha dichiarato di aver avuto reazioni avverse".** Il 17,8% dei 245 che hanno telefonato (pari a 44 persone)? Oppure il 17,8% dei 113 per cui i questionari erano completi (pari a 20 persone)? Domanda non proprio peregrina, perché se il dato si riferisce ai questionari completi, si pone un ulteriore problema di rappresentatività del campione.
- 4. Nel 60% dei casi si trattava di reazioni avverse non gravi** (p.es. fastidio, rossore). Quindi, si potrebbe dedurre che la percentuale complessiva di chi ha segnalato reazioni gravi è del 7%.
- 5. Il 25% ha avuto gravissime emorragie...** si tratta, però, del 25% del 17,8% che ha segnalato reazioni avverse... tradotto significa il 4,5%, ovvero da 5 (su 113) a 11 (su 245) persone.

POLITICHE DEL FARMACO Lo strano derby tra bevacizumab e ranibizumab. Ma il biglietto chi lo paga?

6. Non ci sono informazioni sulla percentuale di segnalazione di reazioni avverse con l'altro farmaco, il ranibizumab.

Nei nove studi presi in considerazione dalla revisione della Cochrane Collaboration l'incidenza di eventi avversi seri è risultata del 22% nei trattati con ranibizumab e 24% nei trattati con bevacizumab.

Tra i pazienti con maculopatia che hanno risposto al questionario di FederAnziani il tasso di segnalazione di reazioni avverse era del 18%, del 7% nel caso di reazioni gravi. La frequenza osservata nel campione di FederAnziani è perciò coerente se non addirittura inferiore rispetto a quella riportata negli studi pubblicati in letteratura.

Dove sono quindi i "dati allarmanti, gravi", così allarmanti da richiedere l'immediata sospensione del trattamento, e l'intervento di NAS e autorità giudiziaria?

Verrebbe da dire "Molto rumore per nulla". Ma più che a Shakespeare questa vicenda mi fa pensare ai romanzi di Camilleri, quando Montalbano parla di fare "tiatro, scarmazzo".

Sembra proprio che si stia facendo "scarmazzo".

Cui prodest?

Antonio Clavenna

Laboratorio per la Salute Materno Infantile
Dipartimento di Salute Pubblica
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri, Milano
antonio.clavenna@marionegri.it

BIBLIOGRAFIA

1. www.agcm.it/stampa/news/6799-farmaci-antitrust-sanziona-roche-e-novartis-per-un-cartello-che-ha-condizionato-le-vendite-dei-principali-prodotti-destinati-alla-cura-della-vista-avastin-e-lucentis-oltre-180-milioni-di-euro-di-multa.html (accesso del 2 dicembre 2014).
2. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/avastin-nella-lista-dei-farmaci-di-uso-consolidato-la-degenerazione-maculare-senile-0 (accesso del 2 dicembre 2014).
3. Zhang XY, Guo XF, Zhang SD, et al. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2014; 7: 355-64.
4. Conti V. Come (non) condurre una revisione sistematica: il caso di bevacizumab e ranibizumab. *Focus Farmacovigilanza* 2014; 83: 4.
5. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD011230.
6. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina* 2014 [Epub ahead of print] 7 agosto 2014.
7. Wang W, Zhang X. Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e109744.
8. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1529-37.
9. www.federanziani.it/2014/10/federanziani-allaifa-e-ai-nas-sospendere-immediatamente-l%E2%80%99uso-di-avastin-in-oftalmologia/ (accesso del 2 dicembre 2014).