

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PEGAPTANIB, RANIBIZUMAB
(MACUGEN[®], LUCENTIS[®])**

Presentata dalla Commissione Terapeutica Provinciale di Cagliari e Commissione Terapeutica Provinciale di Sassari

In data Febbraio 2008

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“I farmaci richiesti rallentano e/o arrestano la crescita dei neovasi nella forma essudativa della degenerazione maculare correlata all'età, stabilizzano l'acuità visiva del paziente e/o migliorano la vista”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'angiogenesi patologica rappresenta la più diffusa causa di cecità nel mondo industrializzato; le malattie della retina con eziologia angiogenetica più diffuse nei paesi occidentali sono la retinopatia diabetica e la degenerazione maculare correlata all'età (age-related macular degeneration, AMD). Quest'ultima è una malattia degenerativa della porzione centrale della retina (macula) che determina una perdita progressiva della visione centrale, la cui prevalenza, nei paesi industrializzati, viene stimata nel 2% dei soggetti con più di 50 anni. I principali fattori di rischio sono l'età, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, il fumo e una storia familiare della malattia. La AMD presenta due forme principali, la forma non essudativa, “secca” o atrofica, che è la più comune costituendo il 90% dei casi, e per la quale sono disponibili poche opzioni terapeutiche, e la forma neovascolare o essudativa, “umida”, molto più rara, 10% circa del totale, ma con la maggiore incidenza di cecità legale (per cecità legale si intende un'acuità visiva <20/200 secondo la carta Snellen. Ai sensi di questa carta, una capacità di lettura di 20/200 piedi, cioè 6/600 metri, significa che un soggetto è in grado di vedere a 20 piedi, cioè 6 metri, quello che un altro con una vista normale vede a 200 piedi, cioè 600 metri,).

Rispetto alla forma secca, la cui progressione è lenta, con un tempo di insorgenza della cecità variabile tra i 5 e i 10 anni, nella AMD essudativa la perdita della visione fino a cecità totale può essere molto più rapida, con sviluppo di un difetto centrale del campo visivo (scotoma). Una volta che la AMD colpisce uno degli occhi, la probabilità che anche l'altro si ammali è molto elevata (incidenza del 42% a 5 anni). La forma essudativa è caratterizzata da neovascolarizzazione coroidale (NCV): nei casi più gravi si sviluppano microemorragie dovute alla formazione di nuovi vasi che portano alla progressiva perdita della vista. Le lesioni dell'AMD vengono suddivise in classiche (100% classiche), prevalentemente classiche (>50% classiche), minimamente classiche (<50% classiche), o occulte in base al loro aspetto all'angiografia con fluoresceina, ed in subfoveali, iuxtafoveali, o extrafoveali in funzione della localizzazione a livello della fovea.

Nella AMD essudativa sembra rivestire un ruolo molto importante la proteina angiogenetica VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), che è una proteina endogena coinvolta nei processi biologici che fanno iniziare e

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

mantengono lo sviluppo, sia fisiologico che patologico, di nuovi vasi sanguigni, regola la permeabilità dei vasi e l'infiammazione.

Nei modelli animali, l'iperespressione del VEGF nell'epitelio pigmentato della retina è sufficiente per causare neovascolarizzazione coroidale, che, a sua volta, può essere prevenuta dagli inibitori dell'espressione del VEGF. Il VEGF è presente in quattro isoforme principali, che contengono, rispettivamente, 121, 165, 189 e 206 aminoacidi. Di queste, il VEGF165 è la forma più comune, e si ritiene sia quella più frequentemente coinvolta nella neovascolarizzazione patologica oculare negli studi sull'animale.

Il VEGF regola l'angiogenesi anche nei tessuti extraoculari, e la sua soppressione potrebbe compromettere la formazione di vasi collaterali a livello di lesioni ischemiche del miocardio.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

FORMA ATROFICA O SECCA DI AMD:

Terapia Laser: i risultati sono controversi: i primi studi randomizzati hanno osservato che la terapia con il laser produce piccoli miglioramenti nell'acuità visiva, mentre ulteriori studi non hanno dimostrato alcun beneficio in pazienti con AMD. Si è evidenziato inoltre un aumento del rischio di neovascolarizzazione negli occhi trattati.

Supplementi di antiossidanti e di zinco: se ne sono studiati gli effetti, ma non ci sono farmaci autorizzati per quest'impiego che è quindi limitato ad alcuni supplementi dietetici.

FORMA UMIDA O ESSUDATIVA DI AMD

Fotocoagulazione termica con laser

Con questa tecnica di fotocoagulazione si è dimostrato un rallentamento della diminuzione dell'acuità visiva e il mantenimento della sensibilità al contrasto in pazienti con membrane neovascolarizzate a livello coroidale nelle lesioni classiche ed extrafoveali e iuxtafoveali, ma non subfoveali.

Non mancano però gli effetti collaterali, tra i più frequenti va ricordata la presenza di scotomi nell'area di intervento. Inoltre, sono stati evidenziati casi di anopsia acuta.

Il limite maggiore di questa terapia sembra essere però rappresentato dalla sua applicabilità, limitata a pazienti con una ben definita neovascolarizzazione. Questa condizione si osserva infatti solo nel 15% dei pazienti affetti da AMD umida.

Terapia fotodinamica con verterporfina (Visudinec®)

Questa tecnica utilizza la terapia fotodinamica associata alle iniezioni di verterporfina, un sensibilizzatore alla luce laser, registrata in Italia in classe H. Viene utilizzata nelle lesioni subfoveali, ed è possibile trattare simultaneamente entrambi gli occhi.

Anche con questa tecnica la riduzione del valore di perdita della vista pare limitata ai pazienti con neovascolarizzazione ben definita, anche se l'entità del beneficio non è al momento quantificabile; non sono stati osservati effetti statisticamente significativi in pazienti affetti da neovascolarizzazione occulta.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Pegaptanib sodico (Macugen®)

Macugen è stato autorizzato con procedura centralizzata europea della Commissione Europea con la decisione del 30 novembre 2007.

Indicazioni terapeutiche: **trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età.**

Il dosaggio registrato è di 0,3 mg in 0,3 ml di soluzione iniettabile in siringa pre-riempita per iniezione intravitreale nell'occhio da trattare ogni 6 settimane (9 iniezioni all'anno).

La classificazione ai fini della fornitura è: "medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero, o in un struttura ad esso assimilabile (osp.1)", classe di rimborsabilità H, come da Deliberazione 4 Dicembre 2008 (G.U. del 18 Dicembre 2008).

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori devono compilare la scheda raccolta dati di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e le scheda di follow-up

Ranizumab (Lucentis®)

Lucentis è stato autorizzato con procedura centralizzata europea della Commissione Europea con la decisione del 22 gennaio 2007.

Indicazioni terapeutiche: **trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età.**

La posologia registrata è di 0,5 mg (0,05 ml) per iniezione intravitreale nell'occhio, da trattare in condizioni asettiche, somministrando un antimicrobico topico ad ampio spettro e un'anestesia adeguata. Il trattamento prevede una fase di attacco di un'iniezione al mese per 3 mesi consecutivi, seguita da una fase di mantenimento durante la quale l'acuità visiva dei pazienti viene monitorata mensilmente. Possono essere somministrate ulteriori dosi di ranibizumab, con una frequenza non superiore a una volta al mese, se si verifica una riduzione dell'acuità visiva superiore a 5 lettere sulla tavola ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, o l'equivalente di una linea sulla tavola ortottica standard di Snellen.

La tavola ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) è rappresentata da otto tipi per lontano nei quali le dimensioni dei caratteri hanno una progressione logaritmica, in cui la variazione percentuale della dimensione del carattere tra lettere adiacenti è la stessa per tutti i livelli di acuità visiva. La tavola consiste di 14 righe di 5 lettere ciascuna; è ancora poco usata nella pratica clinica quotidiana, mentre è richiesta, per la sua precisione ed attendibilità soprattutto nelle acuità visive basse, nella maggior parte degli studi clinici).

La confezione in commercio è da 10 mg/ml, 0,23 ml di soluzione iniettabile per iniezione intravitreale.

La classificazione ai fini della fornitura è: "medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero, o in un struttura ad esso assimilabile (osp.1)", classe di rimborsabilità H, come da Deliberazione 4 Dicembre 2008 (G.U. del 18 Dicembre 2008).

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori devono compilare la scheda raccolta dati di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e le scheda di follow-up.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La segreteria viste le indicazioni sovrapponibili ha stabilito di esaminare contestualmente Macugen, Lucentis ed Avastin

Bevacizumab (Avastin®)

E' registrato in Italia per il trattamento per via endovenosa del carcinoma metastatico del colon-retto e della mammella.

In Italia il farmaco è stato autorizzato, con determinazione AIFA del 23 maggio 2007, pubblicata nella G.U. del 28 maggio 2007, nel **trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare** nell'ambito della **Legge 648/96**, e distribuito a carico del SSN in fascia H.

Il piano terapeutico prevede una iniezione per via intravitreale di dosaggi dipendenti dalle caratteristiche del paziente e dagli studi pubblicati in letteratura e cioè pari a 1.0, 1.25, 1.5, 2.0, 2,5 mg. Tali quantità sono somministrate a cadenza mensile e con regimi di somministrazione variabili: una o tre iniezioni iniziali e successive iniezioni sulla base di criteri anatomofunzionali di persistenza o recidiva della lesione neovascolare.

Il farmaco è sottoposto a monitoraggio, con rilevamento e trasmissione dei dati clinici ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

PEGAPTANIB

Non si dispongono dati di confronto di pegaptanib verso la terapia fotodinamica con verterporfina o con la fotocoagulazione classica, né verso altri anti-VEGF.

L'efficacia di pegaptanib è stata valutata in due studi randomizzati controllati con placebo, in doppio cieco, multicentrici, con uguale disegno, pubblicati come unici trial (VISION). Questi studi sono stati condotti contemporaneamente su un totale di 1.208 pazienti affetti da neovascolarizzazione coroidale subfoveale, di tutti i tipi, nei quali il miglior valore di acuità visiva corretta variava da 20/40 a 20/320 nell'occhio colpito ed era uguale o superiore a 20/800 nell'altro occhio. **Sono stati esclusi i pazienti con comorbidità cardiovascolare.**

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pegaptanib per iniezione intravitreale a uno dei tre dosaggi differenti testati (0,3 mg, 0,1 mg, 3,0 mg) oppure a un'iniezione fittizia, con la siringa premuta contro l'occhio, ogni 6 settimane per 48 settimane, per un totale di 9 iniezioni. La preparazione è stata identica per tutti i pazienti, e non c'erano differenze significative tra i gruppi, o tra i pazienti arruolati nei due studi.

Sono stati valutati 1.186 pazienti, con età media di 77 anni; i pazienti con lesioni prevalentemente classiche, a discrezione degli sperimentatori, potevano essere sottoposti a terapia fotodinamica. In un'analisi combinata dei risultati, dopo 54 settimane il numero dei pazienti che aveva raggiunto la misura primaria di esito, ovvero aveva perso meno di tre linee (15 lettere) di acuità visiva su una tavola ortottica standard, era maggiore tra quelli trattati con pegaptanib, a tutti i dosaggi, rispetto al gruppo a cui erano state iniettate le iniezioni fittizie, senza differenze significative tra i tre dosaggi di pegaptanib: 55% nel gruppo che aveva ricevuto iniezioni fittizie, vs. 70% nel gruppo trattato con 0,3 mg ($p<0,001$); 71% con 1 mg ($p<0,001$); 65% con 3 mg ($p<0,03$).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Si è avuto un miglioramento dell'acuità visiva rispetto a quella iniziale di 15 o più lettere nel 6% dei pazienti trattati con 0,3 mg di pegaptanib ($p=0,004$), nel 7% dei pazienti trattati con 1 mg ($p=0,002$) e nel 4% dei pazienti trattati con 3 mg, rispetto al 2% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Una grave perdita dell'acuità visiva si è verificata nel 10% dei pazienti trattati con pegaptanib rispetto al 22% del gruppo di controllo.

Non hanno influito sui benefici del trattamento né l'estensione della lesione rilevati dall'angiografia, né l'acuità visiva basale, né il sottotipo della lesione.

Alla fine del primo anno, alla 54^a settimana, 1.503 pazienti sono stati randomizzati per ricevere o no il trattamento per altre 48 settimane, una iniezione ogni sei settimane per un totale di 8 iniezioni. I pazienti inizialmente randomizzati a ricevere iniezioni fittizie sono stati ri-randomizzati a sospendere le iniezioni, a proseguire con le iniezioni fittizie o ad uno dei tre dosaggi di pegaptanib (0,3 mg, 1 mg, o 3 mg). I pazienti trattati originariamente con pegaptanib sono stati invece ri-randomizzati a proseguire il trattamento con lo stesso dosaggio di pegaptanib o a sospenderlo.

La valutazione degli esiti è avvenuta su 941 pazienti, con un considerevole numero di drop-out. Si sono confrontati i pazienti che hanno continuato la terapia con quelli che l'hanno interrotta, e la valutazione ha incluso la variazione media dell'acuità visiva dalla 54^a alla 102^a settimana.

L'acuità visiva media si è mantenuta invariata nei pazienti trattati con 0,3 mg di pegaptanib e si è invece ridotta nei pazienti che hanno interrotto il trattamento. Le percentuali di risposta nei pazienti che hanno continuato il trattamento sono passate dal 66% alla 54^a settimana al 59% alla 102^a settimana, mentre nei pazienti che hanno interrotto il trattamento sono passate dal 76% al 62%: in sintesi, nel gruppo che ha continuato il trattamento, meno pazienti hanno perso più di tre linee di acuità visiva (7% vs. 14%).

Dalla 54^a alla 102^a settimana, la percentuale di responder è stata la stessa (14%) sia nei pazienti che avevano continuato a ricevere pegaptanib 0,3 mg sia in quelli mai trattati prima.

La progressione verso la cecità legale è passata dal 34% (settimana 54) al 35% (settimana 52), nei pazienti che hanno continuato il pegaptanib, e dal 24% al 34% in coloro che lo hanno interrotto.

L'efficacia del farmaco oltre il primo anno di terapia risulta difficilmente valutabile vista l'elevata percentuale di drop-out durante il secondo anno di trattamento.

Risultano in corso altri studi, sia per il trattamento della AMD essudativa sia per altre indicazioni: un solo studio risulta avere come competitor un altro inibitore del VEGF, il bevacizumab.

Sicurezza: pegaptanib è stato somministrato per un anno con dosi di 0,3, 1 e 3 mg a 892 pazienti che non hanno dimostrato differenze in termini di tollerabilità. Dei 374 pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con pegaptanib per due anni, i dati di sicurezza sono in linea con quelli ad un anno e non è emerso un aumento nella frequenza degli effetti indesiderati. Dei 295 trattati con la dose raccomandata di 0,3 mg, l'84% ha avuto un effetto avverso correlato alla procedura dell'iniezione, e il 27% un effetto avverso correlato al farmaco.

Gli effetti indesiderati oculari verificatisi con maggior frequenza nei pazienti trattati con pegaptanib sono stati fluttuazioni del vitreo (33% vs. 8% dei pazienti che hanno ricevuto iniezioni fittizie, $p<0,001$), opacità del vitreo (18% vs. 10%, $p<0,001$) e infiammazione della camera anteriore (14% v. 6%, $p=0,001$), dolore oculare, edema

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

corneale. Sono state riportate endoftamiti in 12 pazienti trattati con pegaptinib, evento che invece non si è verificato nei controlli, 6 casi di distacco di retina e 5 di danno traumatico della cornea; secondo gli sperimentatori dello studio, dei 12 casi di ed oftalmite, 8 erano associati a violazioni di protocollo correlate al mancato mantenimento di sterilità durante la somministrazione.

L'FDA ha rilevato altre 4 endoftalmiti durante la sperimentazione definendo il corrispondente tasso di infezione relativo alla procedura iniettiva con pegaptanib 10 volte maggiore di quello evidenziato con la cataratta.

Il pegaptanib è controindicato nei pazienti con infezione oculare o perioculare in atto o sospetto.

Nella fase post-marketing sono state segnalate reazioni allergiche e anafilattiche, compreso l'angioedema e l'orticaria generalizzata, anche diverse ore dopo l'iniezione intravitreale del farmaco.

Rimane incerto l'effetto sistemico del farmaco, visto l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari proprio dell'AMD e il ruolo cruciale del VEGF in diversi distretti corporei. Durante gli studi non sono state segnalate reazioni avverse cardio-cerebrovascolari, ma bisogna sottolineare che i risultati relativi all'incidenza di eventi avversi sistemici di tipo cardio-vascolare non possono essere estesi alla generalità dei pazienti, a causa dell'esclusione dalla sperimentazione dei pazienti con malattie o fattori di rischio cardiovascolari.

Il Risk Management plan sottoposto all'EMA include il monitoraggio degli eventi avversi durante gli studi che saranno completati nei prossimi 5 anni, la conduzione di 3 studi epidemiologici con l'obiettivo di definire fattori di rischio e sottogruppi di pazienti esposti ad eventi avversi, e l'attuazione di un piano educativo rivolto agli operatori sanitari e ai pazienti.

RANIBIZUMAB

L'efficacia del ranibizumab è stata valutata in tre RCT di fase III, di cui due (MARINA, PIER) controllati verso placebo (un'iniezione fittizia), e uno (ANCHOR) in cui ranibizumab è stato confrontato alla terapia fotodinamica con verteporfina, che risulta comparator anche in uno studio di fase I/II (FOCUS). Nei primi tre studi, la misura primaria di esito era rappresentata dalla percentuale di pazienti la cui acuità visiva si era ridotta di meno di 15 lettere rispetto al basale sulla tavola ETDRS (equivalenti a circa tre linee sulla tavola ortottica standard di Snellen).

Nel primo studio (MARINA), di superiorità, 716 pazienti (età media 77 anni) con neovascolarizzazione coroidale minimamente classica od occulta sono stati randomizzati a ricevere in un solo occhio un'iniezione di 0,3 mg o di 0,5 mg di ranibizumab o un'iniezione fittizia con una cadenza mensile per 2 anni (24 iniezioni); la migliore acuità visiva corretta variava da 20/40 a 20/320 (equivalenti sulla tavola di Snellen). Dopo 12 mesi, un maggior numero di pazienti nel gruppo trattato con ranibizumab (94,5% con 0,3 mg e 94,6% con 0,5 mg) aveva raggiunto l'esito primario rispetto a quelli che avevano ricevuto iniezioni fittizie (62,2%, $p<0,001$). L'acuità visiva era migliorata di 15 o più lettere rispetto alla valutazione iniziale nel 24,8% dei pazienti trattati con 0,3 mg di ranibizumab e del 33,8% dei pazienti trattati con 0,5 mg, rispetto al 5,0% del gruppo placebo ($p<0,001$ per entrambi i confronti). Dopo 12 mesi, l'incremento medio dell'acuità visiva era di 6,5 lettere con 0,3 mg di ranibizumab e di 7,2 con 0,5 mg, mentre con le iniezioni fittizie si aveva una riduzione di 10,4 lettere ($p<0,001$). La percentuale di soggetti con perdita grave della visione (≥ 30 lettere) a 12 mesi è stata rispettivamente dello 0,8% con 0,3 mg e 1,25 con 0,5

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

mg di ranibizumab, vs.14,3% con placebo. Si è osservato che il beneficio sull'acuità visiva si manteneva ai 24 mesi, con il 92% e il 90% di pazienti che raggiungeva l'endpoint primario nel gruppo trattato con ranibizumab rispetto al 52,9% del gruppo trattato con il placebo, e il 3,4% e il 2,5% di soggetti con perdita grave della visione (≥ 30 lettere) nel gruppo trattato con i due dosaggi del farmaco rispetto al 22,7 del placebo.

Nel secondo studio (ANCHOR), di non inferiorità, 423 pazienti (età media 77 anni), che presentavano prevalentemente lesioni classiche, con una miglior acuità visiva corretta variabile da 20/40 a 20/320 (equivalenti sulla tavola di Snellen) sono stati randomizzati a ricevere 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab oppure verteporfina. Per mantenere il cieco sono state utilizzate iniezioni intravitreali fittizie e infusioni di fisiologica.

Il ranibizumab è stato somministrato per iniezione intravitreale nell'occhio in studio una volta al mese per 12 mesi; gli esaminatori se lo ritenevano necessario e a loro discrezione potevano somministrare verteporfina per infusione endovenosa ai mesi 3, 6, 9 o 12. A tutti i pazienti è stato praticato anche l'irraggiamento della macula, trattamento necessario per l'attivazione della verteporfina. Dopo 12 mesi, l'esito primario era stato raggiunto nel 94,3% dei pazienti trattati con 0,3 mg di ranibizumab, nel 96,4% di quelli trattati con 0,5 mg e nel 64,3% di quelli trattati con verteporfina. L'acuità visiva è migliorata di 15 o più lettere rispetto al basale nel 35,7% dei pazienti trattati con 0,3mg di ranibizumab e nel 40,3% dei pazienti trattati con 0,5 mg, rispetto al 5,6% nel gruppo trattato con verteporfina. L'incremento medio dell'acuità visiva rispetto al basale è stato di 8,5 lettere con 0,3mg di ranibizumab e di 11,3 lettere con 0,5 mg rispetto ad una riduzione media di 9,5 lettere con verteporfina.

La perdita grave della visione non si è verificata in nessuno dei pazienti trattati con ranibizumab rispetto al 13,3% di quelli trattati con verteporfina. Essendo il disegno dello studio di non inferiorità, non è corretto definire con questi risultati la superiorità del ranibizumab.

In entrambi questi RCT non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra le due dosi.

Nello studio PIER, della durata di due anni, controllato vs. placebo ed il cui obiettivo era quello di valutare un regime posologico del farmaco meno frequente, sono stati randomizzati 184 pazienti con lesioni minimamente classiche, occulte o prevalentemente classiche, a ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o placebo g 1 volta/mese per i primi tre mesi, e in seguito ogni tre mesi, per un totale di 24 mesi di terapia. I risultati a 12 mesi hanno evidenziato un tasso di responder del 90,2% con 0,5 mg, 83,3% con 0,3 mg vs.49,2 % con placebo ($p<0,0001$). La differenza tra i bracci in termini di guadagno ≥ 15 lettere di acuità visiva non è stata, invece, statisticamente significativa, (13,1% e 11,7% con le due dosi di ranibizumab vs. 9,5% con placebo), rilevando un'efficacia minore rispetto a quella osservata negli studi MARINA e ANCHOR.

Nello studio FOCUS, RCT di fase I/II della durata di due anni, multicentrico, randomizzato in cieco, il ranibizumab è stato valutato in associazione alla verteporfina in 162 pazienti con neovascolarizzazione coroidale classica. I pazienti sono stati pretrattati una settimana prima con verteporfina, e poi randomizzati a ricevere una volta al mese una iniezione intravitreale da 0,5 mg di ranizumab o una iniezione fittizia. Ogni 3 mesi, in seguito alla valutazione dello sperimentatore, i soggetti ricevevano o meno un'altra somministrazione di verteporfina. La valutazione di efficacia comprendeva la variazione dell'acuità visiva e delle lesioni caratteristiche, e la frequenza della somministrazione di verteporfina. Ai dodici mesi, nei trattati con l'associazione ranibizumab più verteporfina il tasso dei responder era il 90,5% rispetto al 67,9% con verteporfina da sola ($p<0,0001$). La

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

percentuale di soggetti con guadagno ≥ 15 lettere di acuità visiva è stato il 23,8% con l'associazione rispetto al 5,4 % con verteporfina da sola ($p=0,003$), mentre i corrispondenti valori relativi a perdita severa della visione sono stati 1% vs.8,9% ($p=0,01$). Ai due anni, l'88% dei pazienti trattati con ranibizumab più verteporfina contro il 75% di quelli trattati con sola verteporfina aveva perso meno di 15 lettere dall'acuità visiva iniziale, il 25% del gruppo con i due trattamenti aveva guadagnato un'acuità visiva di 15 o più lettere, contro il 7% della sola verteporfina, e i due trattamenti differivano mediamente per 12,4 lettere come acuità visiva. Nel gruppo in associazione è stato necessario un numero minore di infusioni di verteporfina dopo la prima, una media di 0,4 contro 3.

L'associazione ranibizumab-verteporfina è risultata più efficace della sola verteporfina ma, in mancanza di un gruppo trattato con solo ranibizumab non è possibile dire se sia stato utile mantenere la verteporfina.

Sono in corso attualmente numerosi studi, alcuni dei quali sono estensioni in aperto di trial già conclusi, per la valutazione della sicurezza, altri vedono il confronto di ranibizumab verso comparator attivi, come l'associazione con la verteporfina, la tripla terapia con desametasone e verteporfina, verso l'associazione con imatinib, con bevasiranib, l'associazione con la radiazione β di SR 90.

In un solo studio è prevista la comparazione con bevacizumab.

Sicurezza: i dati di sicurezza presentati all'EMA sono relativi a un totale di 1.096 pazienti trattati con ranibizumab. Gli effetti indesiderati osservati comunemente nel corso degli studi clinici sono risultati simili per tipo e frequenza a quelli indotti dal pegaptanib.

La comparsa di effetti indesiderati ha indotto il 3% dei pazienti a sospendere il trattamento. La percentuale di infiammazioni intraoculari (uveiti) è stata più elevata nei gruppi trattati con ranibizumab rispetto alla verteporfina o alle iniezioni fittizie, in particolare nello studio FOCUS il tasso di infiammazione oculare è risultato notevolmente maggiore nel braccio trattato con l'associazione vs. quello trattato con la sola la terapia fotodinamica (38,1% vs.5,4%). Nell'1% dei pazienti si sono verificate endoftalmiti, con un'incidenza dello 0,05% per iniezione.

La sicurezza del ranibizumab per periodi di tempo superiore ai due anni non è stata dimostrata.

Il ranibizumab per via intravitreale non è stato associato agli effetti avversi segnalati con la somministrazione sistemica di anti-VEGF, come gli eventi avversi tromboembolici e l'ipertensione.

Una analisi combinata degli studi ANCHOR e MARINA ha evidenziato un aumento degli eventi avversi ischemici rispetto al placebo e alla verteporfina. Il NICE ha evidenziato che, allo stato attuale non è possibile trarre conclusioni in merito agli effetti sistemici di ranibizumab, soprattutto a livello cardio-cerebrovascolare, pur evidenziando l'aumento del rischio di ictus con la dose di 0,5 mg di ranibizumab rispetto a quella da 0,3 mg (1,2% vs .0,3%, $p=0,02$) rilevato durante l'analisi ad interim di uno studio, il SAILOR, rischio di cui la ditta produttrice ha avvisato con lettera tutti i medici negli USA.

Il Risk Management Plan sottoposto all'EMA include la conduzione di 3 studi osservazionali e uno di coorte di tipo prospettico, con l'obiettivo di valutare l'incidenza di infarti del miocardio e di eventi cardiovascolari, l'estensione di studi già conclusi per la rilevazione di ADR correlate alla procedura iniettiva, a reazioni gravi di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ipersensibilità, oculari e sistemiche in seguito a overdose e somministrazione bilaterale, all'inibizione sistemica del VEGF e l'attuazione di un piano educativo rivolto agli operatori sanitari (protocollo per la procedura iniettiva) e ai pazienti (guida per il paziente) già implementato mediante distribuzione di materiale informativo.

BEVACIZUMAB: Non sono stati pubblicati studi randomizzati, controllati, che abbiano valutato gli effetti del bevacizumab sulla degenerazione maculare.

Gli studi presenti sono di breve durata, con assenza di un gruppo di controllo, e con metodologia variabile, non standardizzata, della descrizione delle variazioni dell'acuità visiva.

Risulta uno studio di breve durata, non controllato, condotto su 9 pazienti con neovascolarizzazione coroidale subfoveale con una migliore acuità visiva corretta variabile da 20/40 a 20/400 (equivalenti sulla tavola di Snellen), in cui bevacizumab è stato somministrato per infusione endovenosa, 5 mg/Kg ogni 2 settimane, per 3 dosi; non si sono avuti effetti avversi di rilievo, solo un modesto innalzamento della pressione endoculare, e si è registrato un miglioramento dell'acuità visiva.

In uno studio prospettico condotto sull'uso della via intravitreale, bevacizumab è stato iniettato su 17 pazienti con AMD essudativa che avevano rifiutato, erano stati giudicati non idonei o che non avevano risposto alla terapia fotodinamica, alle dosi di 2,5 mg in 0,1 ml ogni 4 settimane per un totale di 3 iniezioni. E' stato osservato un miglioramento dell'acuità visiva in 13 pazienti su 17. Non sono stati riportati effetti indesiderati oculari o sistemici.

Alcune revisioni retrospettive su pazienti affetti da AMD descrivono l'impiego di bevacizumab iniettato con iniezione intravitreale a dosi variabili da 1,25 a 2,5 mg una volta al mese, approssimativamente per 3-4 dosi.

In una di esse, il cui scopo era quello di studiare la sicurezza a breve termine, gli effetti biologici, e il possibile meccanismo d'azione di bevacizumab per via intravitreale in pazienti con degenerazione maculare legata all'età, sono stati descritti i risultati ottenuti su 79 pazienti con AMD neovascolare subfoveale (per un totale di ottantuno occhi trattati), la maggior parte dei quali aveva avuto un precedente trattamento con terapia fotodinamica e/o pegaptanib.

I pazienti hanno ricevuto bevacizumab intravitreale (1,25 mg) una volta al mese fino a quando non si sono risolti l'edema maculare, il fluido subretinico (SRF), e/o il distacco di pigmento epiteliale (PED). La valutazione oftalmologica ha incluso la misurazione dell'acuità visiva in maniera non standardizzata (Snellen), un esame completo dell'occhio, l'angiografia con fluoresceina e la tomografia a coerenza ottica. Sono state valutate la sicurezza, le modificazioni dell'acuità visiva, lo spessore della retina, e le lesioni caratteristiche all'angiografia.

A 4 e 8 settimane, si era verificato un miglioramento significativo dell'acuità visiva, da 20/200 a 20/125 ($P < 0,0001$). La maggior parte dei pazienti (55%) hanno avuto una riduzione $>$ del 10% dello spessore basale della retina a 1 settimana dopo l'iniezione. A 4 settimane dopo l'iniezione, 30 su 81 occhi hanno dimostrato completa risoluzione dell'edema della retina. Dopo 8 settimane di follow-up, 25 degli altri 51 occhi avevano avuto la completa risoluzione dell'ispessimento della retina.

Non è risultato nessun significativo effetto indesiderato oculare o sistemico.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Una indagine internazionale sull'uso di bevacizumab per via intravitreale ha incluso i dati relativi agli effetti indesiderati segnalati per 7.113 iniezioni praticate a 5.228 pazienti. Sono stati segnalati effetti indesiderati oculari quali infiammazioni (0,14%), progressione della cataratta (0,01%), e lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina (0,06%). Tra gli effetti sistemici sono stati riportati nel 21% dei casi un aumento della pressione (sistolica non superiore ai 200 mm Hg) e nel 7% dei casi eventi cerebrovascolari. I dati riportati sono però stati ricavati da un questionario, quindi a rischio di essere sottostimati.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Da quanto sopra esposto, emerge che gli studi condotti sul trattamento della AMD con gli inibitori di VEGH hanno fornito dati di efficacia parziali, ed è quasi sconosciuto il profilo di sicurezza di questi farmaci nel lungo periodo.

L'unica comparazione con l'attuale standard terapeutico (verteporfina) è stata fatta per ranibizumab nello studio ANCHOR, dove il disegno dello studio era di non inferiorità, fatto che non permette di trarre conclusioni dai risultati apparentemente favorevoli per ranibizumab.

Al momento non sono disponibili studi di confronto diretto tra pegaptanib e ranibizumab, visto anche lo sviluppo quasi contemporaneo dei due farmaci. Anche i confronti indiretti risultano difficili, a causa della eterogeneità della popolazione inclusa relativamente ai diversi sottotipi di lesioni e degli outcome misurati. Il ranibizumab presenta dati più completi per quanto riguarda il mantenimento dell'efficacia a due anni.

Non sono disponibili studi di confronto tra pegaptanib e ranibizumab con bevacizumab (l'anticorpo completo di cui ranibizumab è un frammento).

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Pegaptanib e ranibizumab, la cui indicazione registrata è **trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età**, e bevacizumab, la cui indicazione (L. 648/96) è **trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare**, presentano come meccanismo di azione comune quello di bloccare gli effetti della proteina angiogenetica VEGF, e possono rappresentare una alternativa terapeutica nella forma essudativa della Degenerazione Maculare correlata all'Età (AMD).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Con la recente modifica dei prezzi e la riclassificazione in fascia H del dicembre 2008, il costo ex factory della confezione da 0,3 mg di pegaptanib (Macugen), soluzione iniettabile uso intravitreale siringa preriempita sprovvista di ago, risulta essere di euro **753,47 euro**, mentre il costo ex factory di ranibizumab (Lucentis), confezione 10mg/ml soluzione iniettabile-0,23 ml soluzione iniettabile in flaconcino (vetro) uso intravitreo con un ago filtro + un ago per iniezione, è pari a euro **1.100 euro**.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Non esistono in commercio dosaggi preconfezionati per uso intravitale di bevacizumab, Il costo di una iniezione intravitale di bevacizumab si assume essere **di 20-25 euro**.

Questo dato si ricava dal fatto che il bevacizumab è disponibile come soluzione per infusione da 25 mg/ml, con un costo per fiala di euro 504, 62 per le fiale da 100 mg e di euro 2.021,00 per le fiale da 400 mg.

La preparazione delle dosi per uso intravitale si effettua con procedimento in cappa a flusso laminare in asepsi e imbustazione delle siringhe preparate in confezioni a chiusura termosaldata.

Una dose da 2,5 mg viene a costare quindi circa euro 12,62 più il costo della preparazione in asepsi, quindi 20-25 euro.

L'assenza dal commercio delle dosi per uso intravitale è stata oggetto di perplessità per quanto riguarda la sicurezza del procedimento di partizione del contenuto della fiala originale.

Una dose di verteporfina costa **1060, 20 euro**

Costo di un trattamento per tre mesi

Pegaptanib	una fiale ogni 6 settimane	euro 2.160,41
Ranibizumab	una fiala al mese	euro 3.300
Bevacizumab	una fiala al mese	euro 60-75
Verteporfina	una fiala ogni tre mesi	1060, 20

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta per MACUGEN**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

Motivazioni

Macugen e Lucentis hanno attività/efficacia sovrapponibile, ma Macugen ha un costo inferiore rispetto a Lucentis.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Stone RM. Harrison- PRINCIPI DI MEDICINA INTERNA. Milano. McGraw-Hill, 2002, (1° ed. italiana della 15° originale);
2. *Macugen*. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
3. Pegaptanib sodico per la degenerazione maculare. *The Medical Letter* 2004; XXXIV:70.
PT de Jong. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1474-85;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

4. Wormald R et al. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4. Art. No:CD002030;
5. Gragoudas ES et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-16;
6. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:1508-21;
7. Brown GC et al. A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 22 febbraio;
8. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration. Two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled trials. *Ophthalmology* 2006; 113:992-1001;
9. Cohen MH et al. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12:356-61;
10. van Wijngaarden P et al. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005; 293:1509-13;
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611;
12. I nuovi farmaci per la degenerazione maculare. *DTB* 2007; 45: 49-52;
13. PT de Jong. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1474-85;
14. Ranibizumab. *La Rev Prescr* 2007; 284: 414;
15. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-31;
16. Brown DM et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44;
17. Heier JS et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1532-42;
18. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19:361-72;
19. Avery RL et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:363-72;
20. Michels S et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112:1035-47;
21. Bashshur ZF et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:1-9.