

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI AFLIBERCEPT ATC S01LA05 (EYLEA®)**

**Presentata da** Prof. Maurizio Fossarello Direttore Clinica Oculistica Azienda Ospedaliero Universitaria CA

**In data** giugno 2013

**Per le seguenti motivazioni:**

*Aflibercept rappresenta un'alternativa efficace e sicura all'attuale standard di terapia (ranibizumab) rispetto al quale ha mostrato massima efficacia con iniezioni meno frequenti, maggiore sicurezza e possibilità di un monitoraggio meno frequente e una maggiore maneggevolezza.*

#### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE) è, nei paesi industrializzati, una delle principali cause della perdita irreversibile della capacità visiva nei soggetti di età superiore a 65 anni.

La DMLE viene comunemente classificata utilizzando i termini di: iniziale (o secca) ed evoluta (nelle forme essudativa o neovascolare, e atrofica), per indicare rispettivamente momenti diversi, a significato ingravescente, e a prognosi visiva peggiorativa di questa malattia.

La DMLE neovascolare provoca una grave perdita della capacità visiva, portando alla formazione di uno scotoma centrale (zona centrale di cecità) secondario alla formazione di neovasi in prossimità o al centro della macula. Questi vasi sanguigni neoformati provengono quasi esclusivamente dalla coroide (neovascolarizzazione coroideale o choroidal neovascularization: CNV) e provocano la formazione di una cicatrice fibrovascolare che distrugge la retina centrale.

La DMLE è quindi una condizione comune tra i soggetti oltre i 65 anni di età. Si caratterizza per la presenza di lesioni visibili del fondo oculare, come vari tipi di drusen e zone di alterata pigmentazione riferibili a modificazioni dell'epitelio pigmentato retinico (EPR). I pazienti con DMLE iniziale e lesioni estese del fondo oculare presentano un rischio significativo di sviluppare una forma evoluta di DMLE, come dimostrato da numerosi studi di coorte.

I primi sintomi secondari alla DMLE neovascolare sono rappresentati da: riduzione della visione centrale e metamorfopsia (gli oggetti appaiono distorti nella porzione centrale del campo visivo). Dato che la DMLE diviene quasi costantemente una malattia bilaterale, la perdita della visione centrale può impedire lo svolgimento di attività quotidiane quali la guida dell'auto, la lettura, il riconoscimento dei volti e l'individuazione di piccoli oggetti. In genere l'orientamento viene solo moderatamente danneggiato, ad eccezione dei casi più gravi. La forma avanzata di DMLE atrofica manifesta il suo impatto funzionale tardivamente, quando le lesioni sono così estese da impedire la percezione di zone del campo visivo interessando inizialmente soprattutto la visione per vicino. In questa forma, data la sua progressione molto lenta, è più facile l'instaurarsi di meccanismi di compenso che hanno origine a livello corticale.

La diagnosi clinica è possibile grazie all'esame accurato del fondo oculare. Nella DMLE neovascolare, la neovascolarizzazione coroideale appare come un sollevamento sottoretinico con vari gradi di pigmentazione,

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

associato alla presenza di edema ed emorragie sottoretiniche; si può avere un distacco sieroso dell'epitelio pigmentato e in alcune lesioni croniche possono comparire essudati duri.

Dopo diverse settimane o mesi, la neovascolarizzazione coroideale evolve in una cicatrice fibrotica sottoretinica.

La sezione che segue fornisce alcuni approfondimenti sul tema della diagnostica della DMLE.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

- Pegaptanib (Macugen®): Pegaptanib è un oligonucleotide peghilato modificato che si lega con elevata specificità ed affinità al Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale extracellulare (VEGF165) inibendone l'attività
- Ranibizumab (Lucentis®): il ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A)
- Verteporfina (Visudyne®): la verteporfina, o monoacidi derivati della benzoporfirina (BPD-MA), consiste in una miscela 1:1 di regioisomeri BPD-MAC e BPD-MAD ugualmente attivi. Viene usata come medicinale attivato dalla luce (agente fotosensibilizzante)

### 3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Aflibercept è indicato per il trattamento negli adulti della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) (wAMD) correlata all'età.

#### Somministrazione

Aflibercept deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale. La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri. Il trattamento con Aflibercept inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. Non è necessario un monitoraggio tra le iniezioni. Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Aflibercept, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi ed anatomici. In questo caso la frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un'eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, deve essere disponibile attrezzatura sterile per paracentesi. Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista). Ogni siringa preriempita deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio.

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

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### Studi principali

Sono disponibili due studi di fase III (Studio VIEW 1 e VIEW 2), multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, di non-inferiorità, disegnati per valutare efficacia e sicurezza di aflibercept rispetto al ranibizumab in pazienti affetti da degenerazione maculare senile neovascolare.

Gli studi hanno entrambi durata di due anni, disegno identico e stessi criteri di inclusione/esclusione. Si tratta, in entrambi i casi, di studi di non-inferiorità del trattamento con aflibercept rispetto a quello con il ranibizumab.

In totale, nei due studi (VIEW1 e VIEW2), sono stati trattati 2.412 pazienti (1.817 con Eylea).

I pazienti sono stati randomizzati e assegnati a uno dei seguenti bracci di trattamento:

- 0,5 mg di aflibercept ogni 4 settimane (0,5q4);
- 2 mg di aflibercept ogni 4 settimane (2q4);
- 8 mg di aflibercept ogni 4 settimane (8q4);

dopo 3 un periodo iniziale di tre dosi al mese; e 0,5 mg di ranibizumab ogni 4 settimane (Rq4). Lo schema corrisponde a quello utilizzato negli studi per la registrazione del ranibizumab.

Gli endpoints sono stati suddivisi in tre categorie: visivi, relativi alla qualità della vita e morfologici. L'endpoint primario era la percentuale di soggetti che hanno mantenuto la visione alla 52° settimana (ad esempio, una perdita di meno di 15 lettere nel punteggio ETDRS rispetto al basale).

Gli endpoints secondari erano:

- Variazione rispetto al basale della miglior acuità visiva corretta (best-corrected visual acuity – BCVA) misurata mediante il punteggio ETDRS alla 52° settimana;
- Percentuale di pazienti che ottengono un miglioramento di almeno 15 lettere alla 52° settimana, rispetto al basale, misurato mediante il punteggio ETDRS.

E per quanto attiene alla qualità della vita l'endpoint secondario era la variazione media nel punteggio del questionario "National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire" (NEI VFQ-25) alla 52° settimana rispetto al basale. Endpoints morfologici: Variazione media della neovascolarizzazione coroidale (CNV) dal basale alla 52° settimana, come valutato dalla fluorangiografia (FA).

Nello studio VIEW1, alla 52° settimana, il 95,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Il trattamento con Eylea si è dimostrato non inferiore al gruppo ranibizumab 0,5Q4 (Tabella 1).

Nello studio VIEW2, alla 52° settimana, il 95,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Il trattamento con Eylea si è dimostrato non inferiore al gruppo ranibizumab 0,5Q4 (Tabella 1).

Studio View 1				
Gruppo di trattamento	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
Numero di pazienti	269	285	270	265
Pazienti con mantenimento della visione (%)	254 (94,4%)	271 (95,1%)	259 (95,9%)	252 (95,1%)
Gruppi di confronto	2Q4 vs RQ4	0,5Q4 vs RQ4	2Q8 vs RQ4	

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

Differenza tra i gruppi (a favore di aflibercept)	-0,7	-1,5	-0,7	
Intervallo di confidenza al 95.1%	-4,4, 3,1	-5,1, 2,1	-4,5, 3,1	

Studio View 2				
Gruppo di trattamento	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
Numero di pazienti	269	274	268	270
Pazienti con mantenimento della visione (%)	254 (94,4%)	262 (95,6%)	258 (96,2%)	258 (95,5%)
Gruppi di confronto	2Q4 vs RQ4	0,5Q4 vs RQ4	2Q8 vs RQ4	
Differenza tra i gruppi (a favore di aflibercept)	-1,20	-1,84	-1,13	
Intervallo di confidenza al 95.1%	-4,86; 2,46	-5,40; 1,71	-4,81; 2,55	

Tabella 1: endpoints primari degli studi VIEW1 e VIEW2

Relativamente all'endpoint della migliore acuità visiva corretta alla 52° settimana, il punteggio al test ETDRS è aumentato di 7-11 lettere in entrambi i bracci di trattamento nello studio VIEW 1 e di 8-10 lettere in quello View 2. Non è stata segnalata alcuna differenza statisticamente significativa tra aflibercept e ranibizumab in un'analisi combinata di entrambi gli studi (differenza media -0,32 Lettere, IC 95%: da -1,87 a 1,23). In entrambi gli studi, il miglioramento dell'acuità visiva osservato alla settimana 52 è stato in gran parte mantenuto a 96 settimane in entrambi bracci di trattamento.

Relativamente al secondo endpoint secondario, la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 15 lettere alla 52° settimana misurato mediante il punteggio ETDRS, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nella percentuale di pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere tra i bracci di trattamento con aflibercept e ranibizumab alla settimana 52 in un'analisi aggregata di entrambi gli studi (30,97% e 32,44%, rispettivamente, p-value non segnalato). Un risultato simile è stato ottenuto alla settimana 96.

Nello studio VIEW 1, il braccio di trattamento con il ranibizumab ha avuto una maggiore riduzione media, (statisticamente significativa) della neovascolarizzazione coroideale alla settimana 52 rispetto al braccio di trattamento con l'aflibercept (rispettivamente -4,2 mm<sup>2</sup> e -3,4 mm<sup>2</sup>, p = 0,017). Nello studio VIEW 2, non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa nella neovascolarizzazione coroideale alla settimana 52 tra il trattamento con il ranibizumab e l'aflibercept alla dose di 2 mg ogni 8 settimane (rispettivamente -4,16 mm<sup>2</sup> e -5,16 mm<sup>2</sup>, p = 0,073). Risultati simili sono stati osservati anche alla settimana 96 in entrambi gli studi.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

I due studi clinici principali (VIEW1, VIEW2) hanno confrontato l'aflibercept con il ranibizumab. In entrambi gli studi, relativamente all'endpoint primario di efficacia, il trattamento con l'aflibercept è stato non inferiore a quello con il ranibizumab. In termini di profilo di sicurezza, i due studi non sono stati disegnati per mostrare differenze tra i due trattamenti in termini di complicazioni intraoculari gravi e rare (per esempio, endoftalmiti e distacco della retina). In ogni caso, le evidenze basate sui dati dei due studi mostrano che il trattamento con l'aflibercept risulta essere sicuro e tollerabile al pari di quello con il ranibizumab.

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

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

L'aflibercept non ha mostrato una superiorità in termini di efficacia e sicurezza rispetto al ranibizumab.

Tuttavia, il trattamento con l'aflibercept presenta un vantaggio, rispetto a quello con il ranibizumab, in termini di monitoraggio del paziente, nel caso del ranibizumab è previsto un trattamento mensile che richiede un monitoraggio ogni mese mentre per aflibercept, il trattamento inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi, e pertanto, non si rende necessario un monitoraggio tra le iniezioni.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Classe	Prezzo al pubblico*	Prezzo ex-factory	Prezzo ospedaliero
Pegaptanib	H	1122,28 €	680,01 €	-
Ranibizumab	H	1414,23 €	856,90 €	701,00
Aflibercept**	C	1980 €	900,00 €	-

\* da Farmadati accesso del 24.09.2013

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**  
☒ proposta di inserimento **non accolta**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Il trattamento con l'aflibercept si è dimostrato non inferiore a quello con il ranibizumab. In termini di profilo di sicurezza, il trattamento con l'aflibercept risulta essere sicuro e tollerabile al pari di quello con il ranibizumab.

L'azienda produttrice ha chiesto la classificazione in fascia C e pertanto non è stato sottoposto a contrattazione del prezzo con AIFA.

**9. BIBLIOGRAFIA**

1. American Academy of Ophthalmology. Age-related macular degeneration. Guideline NGC -7151, National Guideline Clearinghouse
2. C. de Waure, G. La Torre, W. Ricciardi. Approccio diagnostico e terapeutico alla degenerazione maculare senile (AMD). JPH - Year 7, Volume 6, Number 2, Suppl. 3, 2009
3. European public assessment reports (EPAR) Eylea
4. RCP EMA Eylea
5. RCP EMA Lucentis
6. J. Heier, D. Brown, V. Chong et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2012; 119:2537-2548
7. Farmadati