

XXIII Seminario Nazionale
LA VALUTAZIONE DELL'USO
E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI:
ESPERIENZE IN ITALIA
Roma, ISS – 9 dicembre 2014

**Revisione sistematica delle evidenze
di sicurezza di bevacizumab e ranibizumab
per uso intravitreale**

Annalisa Campomori,
Direttore SC Farmacia Ospedaliera

Struttura Ospedaliera di Trento
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
della Provincia Autonoma di Trento

Dichiarazione Conflitti di Interesse

- ◆ Negli ultimi cinque anni non ho avuto attività professionali che prevedessero un mio compenso da parte dell'industria farmaceutica

Prevalenza globale della maculopatia degenerativa legata all'età (AMD)

- ✓ È una patologia cronica progressiva della retina; è la principale causa di cecità nei paesi sviluppati.
- ✓ Prevalenza nella popolazione mondiale:
 - 8,7% (4,3% - 17,4%);
 - più elevata in Europa.
- ✓ Forma essudativa / umida: 10% caratterizzata da neoformazione di vasi.
- ✓ Principale fattore di rischio: età, colpisce in particolare > 60 a.
- ✓ Nel 2020 – 196 milioni di persone.
- ✓ Nel 2040 – 288 milioni di persone.



FARMACI ANTI-ANGIOGENICI

impediscono il legame del VEGF al suo recettore bloccando la cascata neoangiogenica

ANTICORPI MONOCLONALI

- ◆ **AFLIBERCEPT** (EYLEA®)
 - nel 2013 approvato da FDA/EMA
- ◆ **BEVACIZUMAB** (AVASTIN®)
 - nel 2004 approvato da FDA/EMA per il trattamento del K colon-retto
 - **1,25 mg** dose per formulazione intravitreale (**off label**)
 - **16 €** (costo di un allestimento in Farmacia)
- ◆ **RANIBIZUMAB** (LUCENTIS®)
 - nel 2007 approvato da EMA per il trattamento dell'ARMD
 - **0,5 mg** dose terapeutica in formulazione intravitreale registrata
 - **790 €**

PEPTIDI

- ◆ **PEGAPTANIB** (MACUGEN®)
 - nel 2006 approvato da FDA/EMA

Avastin® intravitreale il primo case report pubblicato (2005)

Optical Coherence Tomography Findings After an Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin®) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

*Philip J. Rosenfeld, MD, PhD
Andrew A. Moshfeghi, MD
Carmen A. Puliafito, MD, MBA*

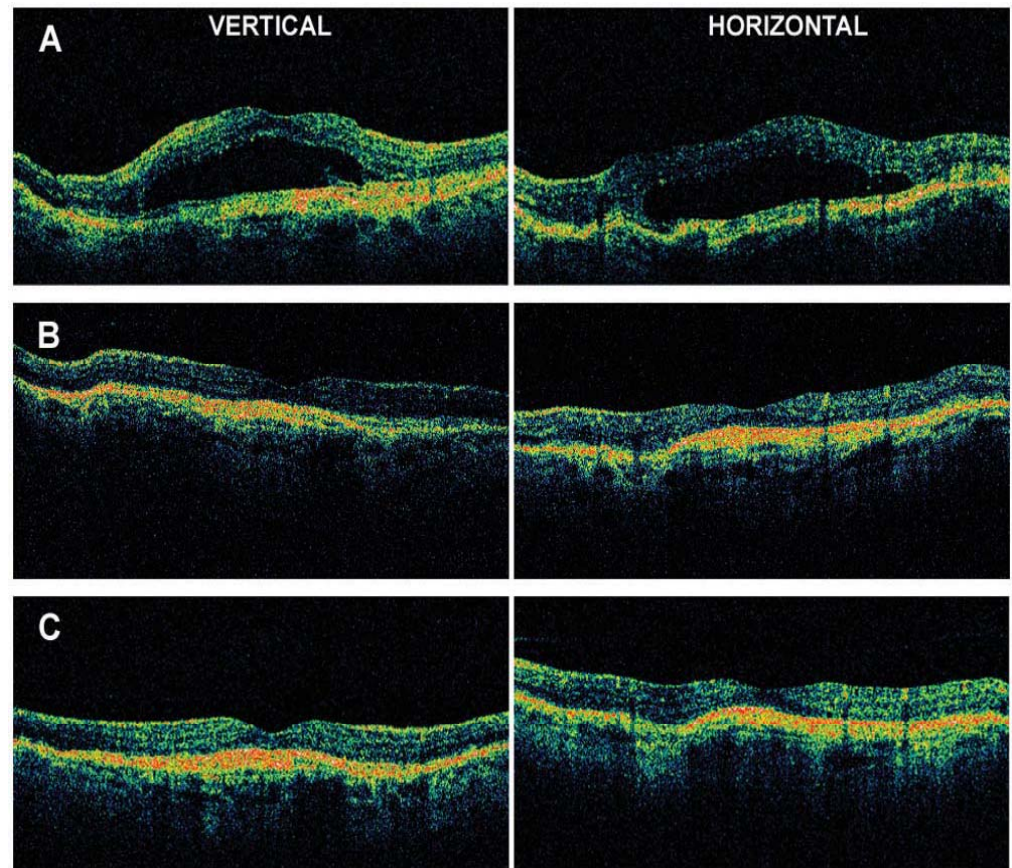


Figure 1. Vertical (left side) and horizontal (right side) 6 mm optical coherence tomography scans and 1 mm central retinal thickness measurements at (A) baseline (582 μ m), (B) week 1 post-injection (180 μ m), and (C) week 4 post-injection (193 μ m).

Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration (Review)

Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS

- ◆ **12 RCT, 5496 paz.**
- ◆ **Valutare gli effetti oculari e sistemici, e la qualità di vita, della somministrazione intravitreale dei farmaci anti-vegf confrontati a nessun trattamento o tra di loro.**

Conclusione degli Autori: "I risultati di questa revisione sistematiche dimostrano l'efficacia clinica dei farmaci anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab) in termini di risposta stabile o miglioramento dell'acuità visiva dopo uno e due anni di trattamento."

La somministrazione mensile è più efficace rispetto alla somministrazione "al bisogno" (2 mesi).

Quali prove sulla Sicurezza Cardiovascolare di bevacizumab per via sistemica in oncologia?

- hypertension (Ranpura V, et al Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010; 23(5): 460-468)
- arterial thromboembolic events (Scappaticci FA, Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(16): 1232-1239)
- hemorrhage (Hapani S, Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology*. 2010; 79(1-2): 27-38)
- death (Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(5): 487-494)

Alcune precisazioni: colon≠occhio

La differenza fondamentale fra l'uso di AVASTIN® a scopo **antitumorale** rispetto all'uso nella **patologia oculistica** sta nel fatto che:

nel primo caso il farmaco viene somministrato per via endovenosa a dosi elevate (da 5 a 15 mg/Kg ogni 2-3 settimane che per un paziente di 70 Kg significa 350 – 1050 mg ogni somministrazione);

nel secondo caso viene somministrato a livello endoculare in dosi molto piccole (1,25 mg al mese per 3 - 6 mesi).

Dosi quindi per l'occhio **500 volte inferiori**; ciò giustifica differenze rilevanti di tossicità e rende l'uso oculare sicuro e i **rischi** legati alla iniezione intravitreale **comunque minimi se confrontati con l'efficacia** di questi farmaci.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 19, 2011

VOL. 364 NO. 20

Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

The CATT Research Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Clinical trials have established the efficacy of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD). In addition, bevacizumab is used off-label to treat AMD, despite the absence of similar supporting data.

METHODS

In a multicenter, single-blind, noninferiority trial, we randomly assigned 1208 patients with neovascular AMD to receive intravitreal injections of ranibizumab or bevacizumab on either a monthly schedule or as needed with monthly evaluation. The primary outcome was the mean change in visual acuity at 1 year, with a noninferiority limit of 5 letters on the eye chart.

RESULTS

Bevacizumab administered monthly was equivalent to ranibizumab administered monthly, with 8.0 and 8.5 letters gained, respectively. Bevacizumab administered as needed was equivalent to ranibizumab as needed, with 5.9 and 6.8 letters gained, respectively. Ranibizumab as needed was equivalent to monthly ranibizumab, although the comparison between bevacizumab as needed and monthly bevacizumab was inconclusive. The mean decrease in central retinal thickness was greater in the ranibizumab-monthly group (196 μm) than in the other groups (152 to 168 μm , $P=0.03$ by analysis of variance). Rates of death, myocardial infarction, and stroke were similar for patients receiving either bevacizumab or ranibizumab ($P>0.20$). The proportion of patients with serious systemic adverse events (primarily hospitalizations) was higher with bevacizumab than with ranibizumab (24.1% vs. 19.0%; risk ratio, 1.29; 95% confidence interval, 1.01 to 1.66), with excess events broadly distributed in disease categories not identified in previous studies as areas of concern.

CONCLUSIONS

At 1 year, bevacizumab and ranibizumab had equivalent effects on visual acuity when administered according to the same schedule. Ranibizumab given as needed with monthly evaluation had effects on vision that were equivalent to those of ranibizumab administered monthly. Differences in rates of serious adverse events require further study. (Funded by the National Eye Institute; ClinicalTrials.gov number, NCT00593450.)

The members of the writing committee (Daniel F. Martin, M.D., Cleveland Clinic Cole Eye Institute, Cleveland; Maureen G. Maguire, Ph.D., Gui-shuang Ying, Ph.D., and Juan E. Grunwald, M.D., University of Pennsylvania, Philadelphia; Stuart L. Fine, M.D., University of Colorado Denver, Aurora; and Glenn J. Jaffe, M.D., Duke University, Durham, NC) assume responsibility for the integrity of the article. Address reprint requests to Dr. Maguire at the Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, 3535 Market St., Suite 700, Philadelphia, PA 19104, or at maguirem@mail.med.upenn.edu.

*The members of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) research group are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article (10.1056/NEJMoa1102673) was published on April 28, 2011, at NEJM.org.

N Engl J Med 2011;364:1897-908.
Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

19 maggio 2011

I risultati dello studio CATT (a 1 anno)

(lo studio è stato finanziato dal National Eye Institute, USA)

Bevacizumab vs Ranibizumab: confronto fra i 2 farmaci e 2 diversi regimi di somm.

Bevacizumab versus Ranibizumab — The Verdict

Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2011.

and the patient is required. Health care providers and payers worldwide will now have to justify the cost of using ranibizumab. Regulators in certain countries will be forced to reconsider their policies that make it illegal to use drugs off-label, particularly when so many of their citizens cannot afford ranibizumab. The CATT data support the continued global use of intravitreal bevacizumab as an effective, low-cost alternative to ranibizumab.

Conclusions

At 1 year, bevacizumab and ranibizumab had equivalent effects on visual acuity when administered according to the same schedule. Ranibizumab given as needed with monthly evaluation had effects on vision that were equivalent to those of ranibizumab administered monthly. **Differences in rates of serious adverse events require further study.**

18 ottobre 2012



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**Uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab):
modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotte
dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)
dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA).**

L'Agencia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli operatori sanitari (medici e farmacisti) coinvolti nel trattamento dei pazienti con il farmaco per uso intravitreale Avastin® (bevacizumab) sulle modifiche/integrazioni apportate al paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto da parte del CHMP mediante decisione EMA/H/C/000582-II/0044 del 30 agosto 2012. La modifica introdotta riguarda il riferimento alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione

18 ottobre 2012

Effetti sistemici a seguito dell'uso intravitreale

Una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. **Sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF, e vi è un rischio teorico che può riguardare l'inibizione di VEGF.**

18 ottobre 2012

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012, acquisiti i citati aggiornamenti provenienti dal CHMP (EMA), ha disposto:

- la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;
- la predisposizione di un sistema di monitoraggio specifico e raccolta dati sui pazienti che passeranno dall'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) ad altro trattamento per la degenerazione maculare;
- la richiesta alle Regioni di dati sulle reazioni avverse locali e sistemiche rilevate con l'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab).

Some ethical considerations for the “off-label” use of drugs such as Avastin

D Wong, G Kyle

Br J Ophthalmol 2006;**90**:1218–1219.

Is off-label use of drugs legal?

IS IT LEGAL?

Off-label use of drugs is not illegal. Physicians and surgeons are allowed to do this. It is not uncommon. In a paediatric hospital ward setting, almost half the prescriptions are unlicensed or are off label.¹ Intravitreal Triamcinolone, tissue plasminogen activators, intracameral Vancomycin or Lignocaine are just a few off-label drugs used in ophthalmology. The fact that it is common practice does not make it safe. There may be a risk of unexpected adverse outcomes, but this is also true of labelled use of new drugs. Some adverse effects do not become apparent until after several years of use or many thousands of prescriptions; Vioxx² is a good example.

“IS MY EYE TREATABLE, DOCTOR?”

To the next patient with a minimally classic lesion, what should we say?

Do we say, “No! there is no approved treatment”?

Or, do we say, “There is an unapproved treatment, which seems to be effective, safe and affordable, but the evidence is not of the highest order. Like any new treatments, there is no long-term safety and efficacy data.”

Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration

Luglio 2013

Two-Year Results

Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group*
Writing Committee: Daniel F. Martin, MD,¹ Maureen G. Maguire, PhD,² Stuart L. Fine, MD,³
Gui-shuang Ying, PhD,² Glenn J. Jaffe, MD,⁴ Juan E. Grunwald, MD,² Cynthia Toth, MD,⁴
Maryann Redford, DDS, MPH,⁵ Frederick L. Ferris 3rd, MD⁵

Objective: To describe effects of ranibizumab and bevacizumab when administered monthly or as needed for 2 years and to describe the impact of switching to as-needed treatment after 1 year of monthly treatment.

Design: Multicenter, randomized clinical trial.

Participants: Patients (n = 1107) who were followed up during year 2 among 1185 patients with neovascular age-related macular degeneration who were enrolled in the clinical trial.

Interventions: At enrollment, patients were assigned to 4 treatment groups defined by drug (ranibizumab or bevacizumab) and dosing regimen (monthly or as needed). At 1 year, patients initially assigned to monthly treatment were reassigned randomly to monthly or as-needed treatment, without changing the drug assignment.

Main Outcome Measures: Mean change in visual acuity.

Results: Among patients following the same regimen for 2 years, mean gain in visual acuity was similar for both drugs (bevacizumab-ranibizumab difference, -1.4 letters; 95% confidence interval [CI], -3.7 to 0.8; $P = 0.21$). Mean gain was greater for monthly than for as-needed treatment (difference, -2.4 letters; 95% CI, -4.8 to -0.1; $P = 0.046$). The proportion without fluid ranged from 13.9% in the bevacizumab-as-needed group to 45.5% in the ranibizumab monthly group (drug, $P = 0.0003$; regimen, $P < 0.0001$). Switching from monthly to as-needed treatment resulted in greater mean decrease in vision during year 2 (-2.2 letters; $P = 0.03$) and a lower proportion without fluid (-19%; $P < 0.0001$). Rates of death and arteriothrombotic events were similar for both drugs ($P > 0.60$). The proportion of patients with 1 or more systemic serious adverse events was higher with bevacizumab than ranibizumab (39.9% vs. 31.7%; adjusted risk ratio, 1.30; 95% CI, 1.07-1.57; $P = 0.009$). Most of the excess events have not been associated previously with systemic therapy targeting vascular endothelial growth factor (VEGF).

Conclusions: Ranibizumab and bevacizumab had similar effects on visual acuity over a 2-year period. Treatment as needed resulted in less gain in visual acuity, whether instituted at enrollment or after 1 year of monthly treatment. There were no differences between drugs in rates of death or arteriothrombotic events. The interpretation of the persistence of higher rates of serious adverse events with bevacizumab is uncertain because of the lack of specificity to conditions associated with inhibition of VEGF.

Financial Disclosure(s): Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2012;119:1388-1398 © 2012 by the American Academy of Ophthalmology.



*Group members listed online in Appendix 1 (available at <http://aaojournal.org>).



Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial



Usha Chakravarthy, Simon P Harding, Chris A Rogers, Susan M Downes, Andrew J Lotery, Lucy A Culliford, Barnaby C Reeves, on behalf of the IVAN study investigators*

Summary

Lancet 2013; 382: 1258–67

Published Online
July 19, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61501-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61501-9)

See [Comment](#) page 1230

Copyright © Chakravarthy et al.
Open Access article distributed
under the terms of CC BY-NC-SA

*Listed in the appendix

Institute of Clinical Science,
The Queen's University of
Belfast, Belfast, UK
(Prof U Chakravarthy PhD);
Department of Eye and Vision
Science, Institute of Ageing
and Chronic Disease, University
of Liverpool, Liverpool, UK
(Prof S P Harding MD); Clinical
Trials and Evaluation Unit,
School of Clinical Sciences,
University of Bristol, Bristol,
UK (CA Rogers PhD,
LA Culliford PhD,
Prof B C Reeves DPhil); Oxford
University Hospitals NHS Trust,
Oxford, UK (S M Downes MD);
and Clinical and Experimental
Sciences, Faculty of Medicine,
University of Southampton,
Southampton, UK
(Prof A J Lotery MD)

Correspondence to:
Prof Usha Chakravarthy, Institute
of Clinical Science, Queen's
University of Belfast, RVH site,
Belfast BT12 6BA, UK
u.chakravarthy@qub.ac.uk

Background Bevacizumab has been suggested to have similar effectiveness to ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. The Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN) trial was designed to compare these drugs and different regimens. Here, we report the findings at the prespecified 2-year timepoint.

Methods In a multicentre, 2×2 factorial, non-inferiority randomised trial, we enrolled adults aged at least 50 years with active, previously untreated neovascular age-related macular degeneration and a best corrected distance visual acuity (BCVA) of at least 25 letters from 23 hospitals in the UK. Participants were randomly assigned (1:1:1) to intravitreal injections of ranibizumab (0.5 mg) or bevacizumab (1.25 mg) in continuous (every month) or discontinuous (as needed) regimens, with monthly review. Study participants and clinical assessors were masked to drug allocation. Allocation to continuous or discontinuous treatment was masked up to 3 months, at which point investigators and participants were unmasked. The primary outcome was BCVA at 2 years, with a prespecified non-inferiority limit of 3.5 letters. The primary safety outcome was arterial thrombotic event or hospital admission for heart failure. Analyses were by modified intention to treat. This trial is registered, number ISRCTN92166560.

Findings Between March 27, 2008, and Oct 15, 2010, 628 patients underwent randomisation. 18 were withdrawn; 610 received study drugs (314 ranibizumab; 296 bevacizumab) and were included in analyses. 525 participants reached the visit at 2 years: 134 ranibizumab in continuous regimen, 137 ranibizumab in discontinuous regimen, 127 bevacizumab in continuous regimen, and 127 bevacizumab in discontinuous regimen. For BCVA, bevacizumab was neither non-inferior nor inferior to ranibizumab (mean difference -1.37 letters, 95% CI -3.75 to 1.01; $p=0.26$). Discontinuous treatment was neither non-inferior nor inferior to continuous treatment (-1.63 letters, -4.01 to 0.75; $p=0.18$). Frequency of arterial thrombotic events or hospital admission for heart failure did not differ between groups given ranibizumab (20 [6%] of 314 participants) and bevacizumab (12 [4%] of 296; odds ratio [OR] 1.69, 95% CI 0.80–3.57; $p=0.16$), or those given continuous (12 [4%] of 308) and discontinuous treatment (20 [7%] of 302; 0.56, 0.27–1.19; $p=0.13$). Mortality was lower with continuous than discontinuous treatment (OR 0.47, 95% CI 0.22–1.03; $p=0.05$), but did not differ by drug group (0.96, 0.46–2.02; $p=0.91$).

Interpretation Ranibizumab and bevacizumab have similar efficacy. Reduction in the frequency of retreatment resulted in a small loss of efficacy irrespective of drug. Safety was worse when treatment was administered discontinuously. These findings highlight that the choice of anti-VEGF treatment strategy is less straightforward than previously thought.

Funding UK National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.

Luglio 2013

I due farmaci sono equivalenti dal punto di vista dell'efficacia clinica (acuità visiva).

Le differenze in eventi avversi non specifici rilevati per bevacizumab e, in particolare con lo schema di somministrazione al bisogno, è di scarsa o nulla rilevanza clinica.

Ottobre 2013

WHO Model List of Essential Medicines

AVASTIN® intravitreale
viene inserito
nella lista dei farmaci
essenziali OMS

Essential Medicines WHO Model List

18th list
(April 2013)

Status of this document

This is a reprint of the text on the WHO Medicines w
<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index>

21.4 Miotics and antiglaucoma medicines	
acetazolamide	Tablet: 250 mg.
latanoprost	Solution (eye drops): latanoprost 50 micrograms/ml.
<input type="checkbox"/> pilocarpine	Solution (eye drops): 2%; 4% (hydrochloride or nitrate).
<input type="checkbox"/> timolol	Solution (eye drops): 0.25%; 0.5% (as hydrogen maleate).
21.5 Mydriatics	
atropine* <input type="checkbox"/> a	Solution (eye drops): 0.1%; 0.5%; 1% (sulfate). * <input type="checkbox"/> c Or homatropine (hydrobromide) or cyclopentolate (hydrochloride). <input type="checkbox"/> a >3 months.
Complementary List	
<i>epinephrine (adrenaline)</i>	<i>Solution (eye drops): 2% (as hydrochloride).</i>
21.6 Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)	
Complementary List	
bevacizumab	<i>Injection: 25 mg/ml.</i>

Le revisioni sistematiche sulla Sicurezza Cardiovascolare nei pazienti con AMD

OPEN ACCESS Freely available online



A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard

Christine Schmucker^{1*}, Christoph Ehlken², Hansjuergen T. Agostini², Gerd Antes¹, Gerta Ruecker³, Monika Lelgemann⁴, Yoon K. Loke⁵

¹ German Cochrane Institute, Institute of Medical Biometry and Medical Informatics, Department of Me Freiburg, Germany, ² University Eye Hospital, University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Germany, ³ Institute of Medical Biometry and Statistics, University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Germany, ⁴ Medical Advisory Service of the German Health Insurance Funds, Essen, Germany, ⁵ School of Medicine, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom

August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e42701

Original Investigation

Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies Systematic Review and Meta-analysis

Marie Thulliez, MD; Denis Angoulvant, MD, PhD; Marie Laure Le Lez, MD; Annie-Pierre Jonville-Pierre-Jean Pisella, MD, PhD; François Gueyffier, MD, PhD; Theodora Bejan-Angoulvant, MD, PhD

JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1317-1326.

Le revisioni sistematiche sulla Sicurezza Cardiovascolare nei pazienti con AMD

Int J Ophthalmol, Vol. 7, No. 2, Apr.18, 2014 www. IJO. cn
Tel:8629-82245172 8629-82210956 Email:ijopress@163.com

·Informatics Research·

Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Xiao-Yu Zhang¹, Xiao-Fan Guo², Shao-Dan Zhang¹, Jing-Na He¹, Cao-Yu Sun¹, Yin Zou¹, Han-Si Bi¹, Yang Qu¹

Cardiac Issues of Noncardiac Drugs: The Rising Story of Avastin in Age-Related Macular Degeneration

Alan F. Cruess Nicholas Giacomantonio

Capital Health, Dalhousie University, Halifax, N.S., Canada

Ophthalmologica 2014;231:75-79

Limiti delle RS finora pubblicate

- ◆ Non comprendono gli RCT CATT e IVAN a due anni (Schmucker et al)
- ◆ RCT e studi non randomizzati: combinazione di evidenze provenienti sia da studi osservazionali che da studi sperimentali (Zhang et al)
- ◆ Studi di confronto diretto tra bevacizumab e ranibizumab di efficacia e sicurezza (solo 4 RCT) (Thulliez et al)
- ◆ Revisioni non-sistematiche (Cruess et al)

SYSTEMIC SAFETY OF BEVACIZUMAB VERSUS RANIBIZUMAB FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

A systematic review

Committente

Regione Emilia Romagna

Conflitti di Interesse

Nessuno noto

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G

Quesito clinico

- Confrontare **bevacizumab** e **ranibizumab** somministrati per via intravitreale per quanto riguarda gli effetti su:
 - **tutti gli eventi avversi sistemici gravi** (All SSAEs)
 - **mortalità**nei pazienti con AMD
- Esaminare gli **SSAEs specifici**:
 - IMA, Ictus, Eventi arterotrombotici, Emorragia grave, Neutropenia grave, Perforazioni gastrointestinali, Infezioni gravi (escl. infezioni oculari), Trattamenti correlati alla sospensione dei farmaci.
- Follow-up più lungo: fino ad un massimo di **due anni**

Metodi

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Comparative systemic safety of bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Vittorio Bertele¹, Annalisa Campomori¹, Usha Chakravarthy¹, Roberto D'Amico¹, Kay Dickersin¹, Jennifer Evans¹, Laurent Kodjikian¹, Koren Kwag¹, Kristina Lindsey¹, Yoon Loke¹, Ersilia Lucenteforte¹, Maureen Maguire¹, Daniel Martin¹, Lorenzo Moja¹, Alessandro Mugelli¹, Barney Reeves¹, Chris Rogers¹, Christine Schmucker¹, Manju Subramanian¹

Citation

Vittorio Bertele¹, Annalisa Campomori¹, Usha Chakravarthy¹, Roberto D'Amico¹, Kay Dickersin¹, Jennifer Evans¹, Laurent Kodjikian¹, Koren Kwag¹, Kristina Lindsey¹, Yoon Loke¹, Ersilia Lucenteforte¹, Maureen Maguire¹, Daniel Martin¹, Lorenzo Moja¹, Alessandro Mugelli¹, Barney Reeves¹, Chris Rogers¹, Christine Schmucker¹, Manju Subramanian¹. Comparative systemic safety of bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2014:CRD42014009586 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009586

Review question(s)

To assess the effects of bevacizumab compared with ranibizumab on serious systemic adverse events (SSAEs) and mortality in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Searches

We will systematically search EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). We will hand search the reference lists of relevant studies to find additional publications. We will also search clinical trials registers, including the metaRegister of Controlled Trials (mRCT), ClinicalTrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) to identify ongoing studies, or studies that have been completed, but not published. We will also contact investigators to seek information on unpublished safety data. Finally, we will use the Google search engine to locate additional information about studies not reported in the medical literature, but available online. We will use terms such as the principal investigator's name and the study name or acronym. All data will comply with personal data protection rules.

Types of study to be included

Head-to-head randomized controlled trials (RCTs) directly comparing the safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular AMD, irrespective of the language or publication status.

Condition or domain being studied

Neovascular AMD (also called wet AMD).

Neovascular AMD is a progressive, degenerative disease of the retina in which blood vessels grow aberrantly behind the

Options

Print

PDF

Share

Like 0

Tweet 0

Pin it

Share

Revision Notes

Revision History

There are no previous versions

Revisione sistematica e meta-analisi

Metodologia Cochrane

Studi clinici randomizzati e controllati

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009586

cochrane

Studi inclusi

Referenza bibliografica	N. paz.	Paese di realizzazione dello studio	Follow up (m)
BISWAS – <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> 2011	120	India	18
BRAMD* – <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2014	327	USA	12
CATT – <i>Ophthalmology</i> 2012	1208	USA – National National Institutes of Health	24
GEFAL – <i>Ophthalmology</i> 2013	501	Francia - French Ministry of Health	12
IVAN – <i>Lancet</i> 2013	628	UK – National Health Service programme	24
MANTA – <i>Br J Ophthalmol</i> 2013	321	Austria - Austrian Ophthalmologic Society	12
SUBRAMANIAN – <i>Eye</i> 2010	28	USA	12
LUCAS* <i>conference-cast.com/AAO/common/sessions.aspx/4/7</i>	420	Norvegia - Oslo University Hospital	24
VIBERA * <i>clinicaltrials.gov/show/NCT00559715</i>	161	Germania	12

***dati non pubblicati**

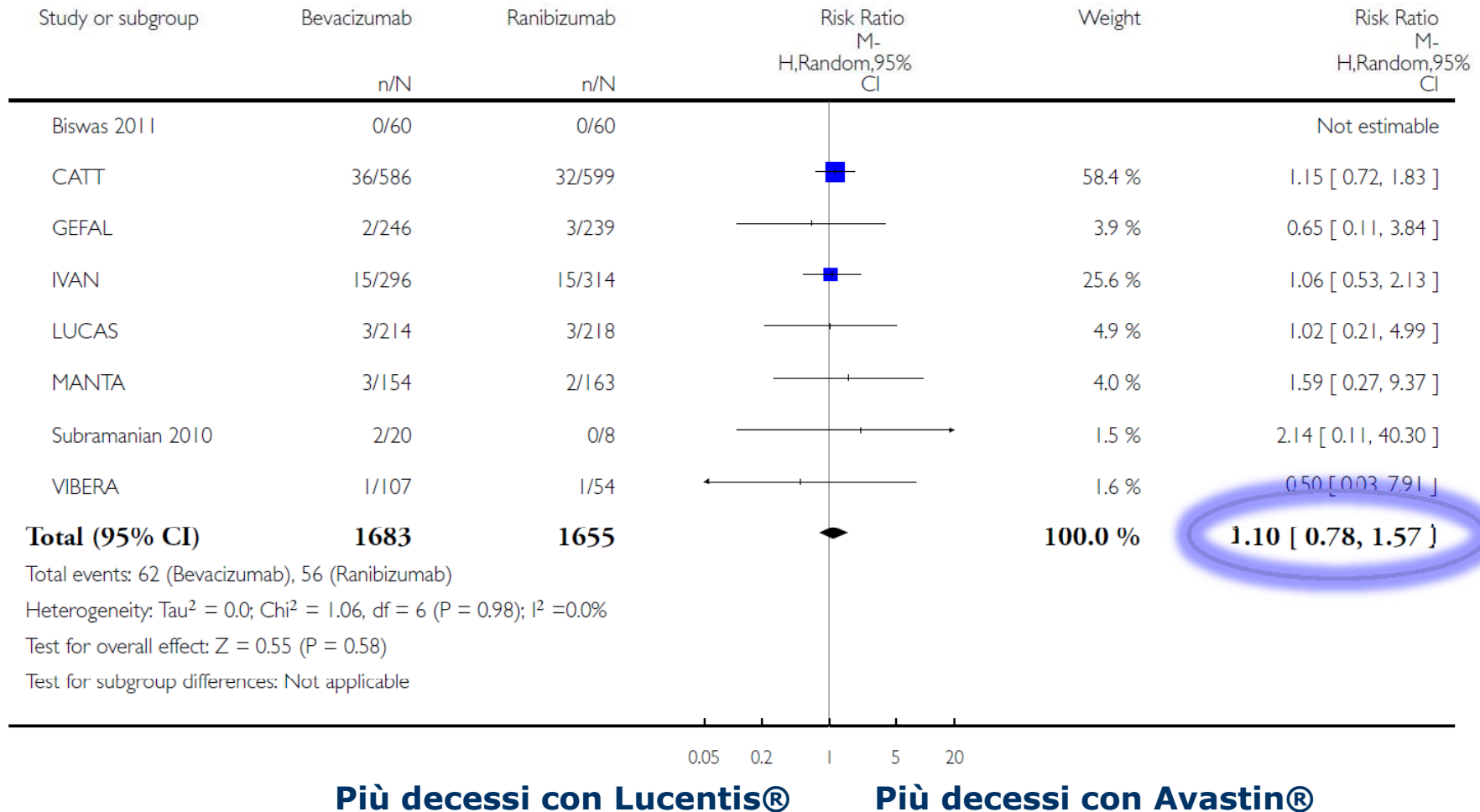
Studi inclusi

Referenza bibliografica	N. paz.	Paese di realizzazione	Follow up (m)
BISWA			18
BRAM and Vis			12
CATT			24
GEFAL			12
IVAN			24
MANTA			12
SUBRA			12
LUCAS* <i>conference-cast.com/AAO/common/sessions.aspx/4/7</i>	420	Norvegia - Oslo University Hospital	24
VIBERA * <i>clinicaltrials.gov/show/NCT00559715</i>	161	Germania	12

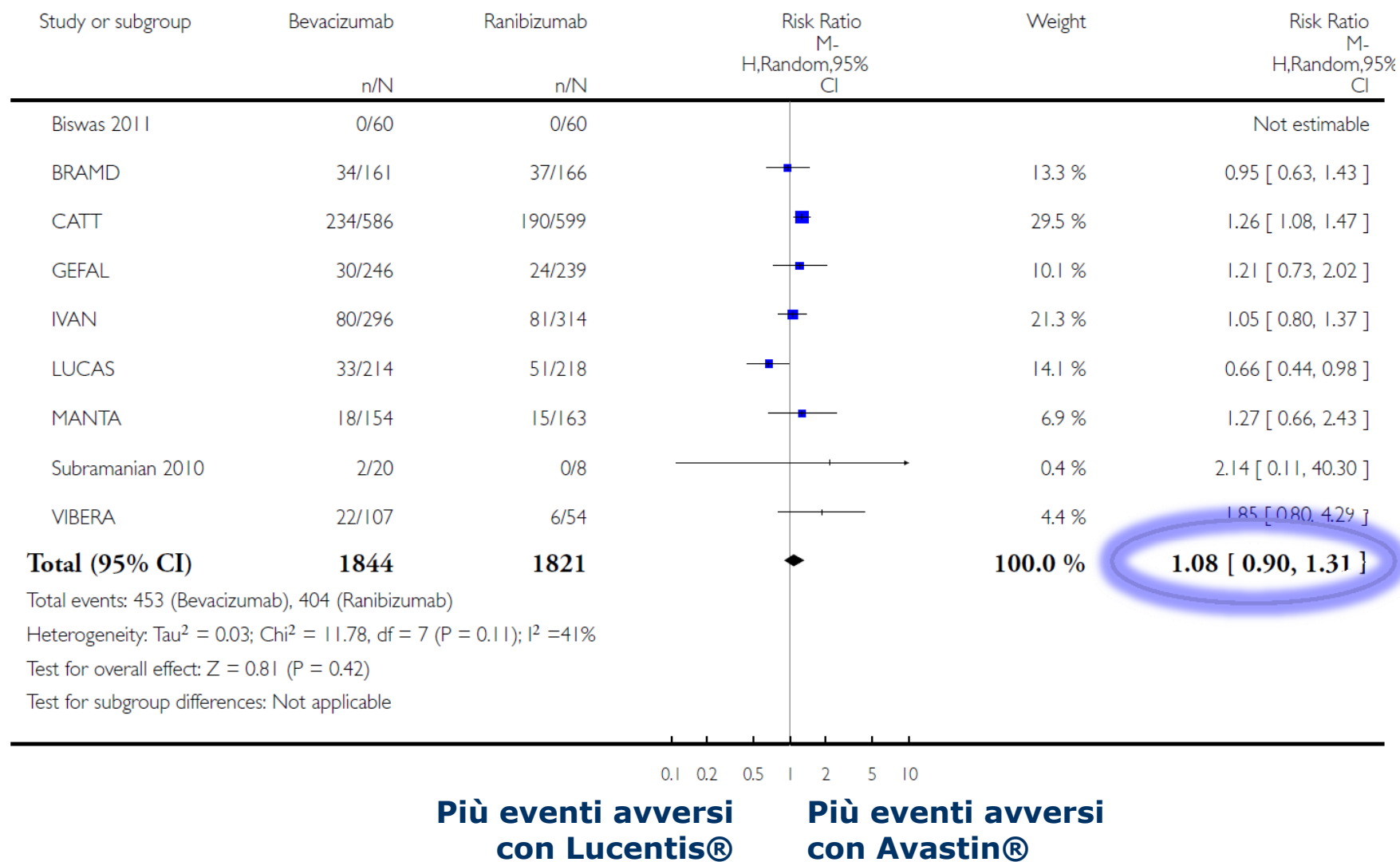
- ◆ **Confronto diretto:**
Bevacizumab 1,25 mg vs
Ranibizumab 0,5 mg
a prescindere dallo schema utilizzato (mensile o al bisogno)
- ◆ **9 RCT (6 pubblicati): 3.665 pazienti**
- ◆ **Follow up più lungo (2 anni)**
- ◆ **Nessuno studio sponsorizzato dall'industria!**

**dati non pubblicati*

Esito primario – mortalità per tutte le cause



Esito primario – Tutti gli eventi avversi sistemici gravi



Cosa succederebbe se a un gruppo di 1000 pazienti fosse somministrato ranibizumab per uno o due anni?

Esiti	Rischio assoluto ranibizumab	Rischio assoluto corrispondente bevacizumab (95%CI)	Qualità dell'evidenza (GRADE)
Mortalità	34 per 1000	37 per 1000 (da 27 a 53)	Moderata
Tutti gli eventi avversi gravi (All SSAEs)	222 per 1000	240 per 1000 (da 200 a 291)	Bassa

Esiti secondari (15)

Esito clinico	N. studi	N. partecipanti	Risk Ratio (M-H, Random, 95 % IC)
Eventi tromboembolici arteriosi	6	3190	0.92 [0.62, 1.37]
Infarto miocardico	6	3190	0.84 [0.42, 1.66]
Ictus	6	3190	0.83 [0.42, 1.66]
Infezioni	6	3190	1.34 [0.97, 1.86]
Disordini gastrointestinali – class MedDRA	6	3190	1.82 [1.04, 3.19]
Perforazione gastrica	1	161	0.0 [0.0, 0.0]
Emorragie non oculari	3	1256	0.39 [0.08, 1.85]
Eventi Vascolari associati con il trattamento di anti-VEGF	3	1823	1.03 [0.52, 2.05]

Multa da 180 milioni a Novartis e Roche, hanno imposto la vendita di un farmaco per gli occhi a 900 euro invece di 81

Big Pharma, svelato l'accordo truffa "Boicottava la medicina a basso costo"

ROMA — Big Pharma, il cartello delle grandi multinazionali del farmaco, è stata scoperta e multata. Roche e Novartis dovranno pagare oltre 180 milioni di euro, rispettivamente 90,5 milioni e 92 milioni, per essersi accordate illecitamente con l'obiettivo di favorire la vendita del farmaco molto più costoso (Lucentis) rispetto a quello low cost (Avastin) destinato alla cura di una grave malattia degli occhi, la maculopatia. La decisione è dell'Antitrust. Le due aziende annunciano ricorso al Tar. Due procure, quella di Roma e quella di Torino, hanno aperto un'inchiesta.

BOCCI, MANIA E TIRONI
ALLE PAGINE 2, 3 E 4



Case farmaceutiche sotto accusa

IL PROFITTO MALATO

GIOVANNI VALENTINI

FRA i diritti fondamentali della persona, universalmente riconosciuti, quello alla vita e alla salute è senz'altro il più fondamentale di tutti. E dunque, si può considerare davvero storica la maxi-multa che l'Antitrust italiana ha comminato a due colossi farmaceutici mondiali come Roche e Novartis con l'accusa di essersi spartiti il mercato a danno dei pazienti.

SEGUE A PAGINA 31

Il caso

Ecco la scuola capovolta

R2

Tra i disperati di C

ECONOMIA & LOBBY

Come risparmiare 200 milioni con un solo farmaco

di Lavoce.info | 2 luglio 2012

COMMENTI

Condividi 114 Tweet 18 +1 10

Più informazioni su: [Avastin](#), [Farmaci Off-Label](#), [Governo Monti](#), [Lucentis](#), [Regione Emilia Romagna](#), [Spending Review](#)

lavoce.info

Lavoce.info

Watchdog della politica
economica italiana

Nella cura di una malattia dell'occhio relativamente diffusa nei grandi anziani, il trattamento con un farmaco innovativo costa 70 volte meno di quello con il farmaco di riferimento. Il medicinale meno costoso, però, non può essere prescritto a carico del Ssn perché la casa farmaceutica che lo produce non ha mai chiesto

NEWS

Roche and Novartis colluded over wet AMD drugs, says Italian regulator

Deborah Cohen

10 Qui
Giovedì 27 marzo 2014

MODENA CRONACHE



Pianeta Sanità

Tra scandali e nuove battaglie

**«Il caso Lucentis non sarà l'ultimo
Certi medicinali costano troppo»
Parla Nilla Viani, guida del Dipartimento Farmaceutico**

Roche e Novartis sapevano, ma mentivano e spingevano perché solo uno dei due farmaci da loro commercializzato, il carissimo Lucentis (900 euro), venisse utilizzato per curare le malattie degli occhi al posto del ben più economico Avastin (81 euro). Lo dimostrano le carte in mano all'Antitrust, che dopo un'indagine della Guardia di Finanza ha multato a inizio mese i due colossi farmaceutici per 90,5 e 92 milioni di euro. Anche la comunità medica modenese guarda con attenzione a questa decisione storica, alla base dei prezzi 'cili' di alcuni farmaci che pesano sul Sistema sanitario nazionale. Proprio l'Emilia-Romagna è stata una delle prime regioni ad informare l'Authority del cartello Roche-Novartis. Per il momento, l'azienda...



Nilla Viani, direttore del Dipartimento Farmaceutico

L'impiego del farmaco per uso intravitale nel trattamento della Degenerazione maculare senile (Dms) risale al 2006; si trattava di un utilizzo 'off-label', cioè per una situazione clinica diversa rispetto alla indicazione terapeutica per la quale il farmaco aveva ottenuto la registrazione. La Roche, produttrice dell'Avastin, aveva dichiarato di non essere intenzionata a richiedere alle autorità competenti l'estensione delle indicazioni del prodotto per l'impiego in oculistica, per regolarizzare la situazione. Tuttavia nel 2008, quando Novartis ha ottenuto l'autorizzazione per l'immissione sul mercato del nuovo farmaco Lucentis molto più costoso e registrato esclusivamente per la Dms, si cominciò a...

per la cura della stessa patologia. Il costo di alcuni farmaci è insostenibile per il Sistema sanitario nazionale. Che ruolo hanno le multinazionali e come giudica la situazione attuale? «Il problema vero è quale è il costo reale dei farmaci?». E' innegabile che lo sviluppo di nuovi farmaci richiede investimenti ingenti per la fase di ricerca, ma è anche vero che nel tempo l'uso su vasta scala dovrebbe prevedere meccanismi di riduzione del prezzo. Questa riduzione si ha solo e in modo drastico (riduzione dal 30 al 50%) alla scadenza del brevetto (dopo 10 anni dalla commercializzazione), quando possono essere prodotti i farmaci equivalenti o generici. C'è il rischio di nuovi casi Novartis-Roche...

Federico annuncia battaglia sul Registro Tumori

L'oncologo Massimo Federico annuncia battaglia sull'imminente riorganizzazione del Registro Tumori: «Ho appreso che la dottoressa Martini, Direttrice Generale della Ausl, ha annunciato la prossima integrazione del Registro Tumori di Modena e Reggio. In qualità di Direttore in carica del Registro Tumori di Modena, trovo la delibera in oggetto assolutamente...

SALUTE

Due delibere provinciali impugnate davanti al Tar dal colosso del farmaco

Novartis-Roche, speso 1 milione in più

Il «cartello» e la guerra di Azienda sanitaria e giunta

PATRIZIA TODESCO

Dopo la maxi multa dell'antitrust e l'indagine della procura di Torino per disastro doloso e associazione a delinquere che vede due grandi case farmaceutiche, Novartis e Roche, accusate di essersi accordate per bloccare la diffusione del prodotto più economico per la cura della maculopatia (difetto della vista che può portare alla cecità), emerge la battaglia che Azienda sanitaria e la Provincia di Trento. Battaglia portata avanti in questi anni per poter utilizzare il far-

L'esperta



Gli esiti d'indico che i due farmaci sono sovrapponibili

Annalisa Campomori

maco più economico, e a detta di molti studi altrettanto efficace, venendo però regolarmente scontate sul fronte giudiziario dallo stesso colosso farmaceutico oggi sotto accusa, la Novartis. E il risparmio che si sarebbe stato non sarebbe stato certo irrilevante. Si parla di oltre un milione di euro spesi in più negli ultimi due anni. Soldi per i quali Provincia e Azienda sanitaria potrebbe costituire in giudizio come parti lese.

Sotto accusa, come noto, ci sono due farmaci: Lucentis e Avastin, il primo prodotto dalla Novartis e oggi venduto a circa 700 euro a dose e il secondo, prodotto dalla Roche, nato come antitumorale ma considerato

LA MALATTIA CURATA
La maculopatia è una patologia che colpisce l'occhio e può ridurre fortemente la vista fino alla cecità

L'UNICO FARMACO
Fino al dicembre 2008 la Bevacizumab (Avastin) era l'unica terapia possibile per la maculopatia

L'UTILIZZO OFF LABEL
Il farmaco è autorizzato per indicazioni oncologiche ma l'Aifa ne consente l'impiego off label (per altre patologie)

IL NUOVO PRODOTTO
Nel 2008 viene registrato il nuovo farmaco, il Lucentis, indicato proprio per la maculopatia

L'AVVIO DELLA CURA
Tra il 2008 e il 2009 vengono trattati 180 pazienti con Avastin. I dati, raccolti dall'Azienda e inviati all'Aifa, non rivelano gravi effetti collaterali

L'ANNO NERO PER OCULISTICA
Il 2013 è l'anno nero (economicamente) per l'Azienda sanitaria trentina. I pazienti trattati con Lucentis sono quasi il doppio di quelli trattati con Avastin



Pazienti senza problemi

In questi anni l'Aifa ha ripetutamente chiesto all'Azienda sanitaria i dati sulla sicurezza osservati durante l'impiego intravitale del farmaco Avastin. «I dati che puntualmente sono stati inviati», spiega la dottoressa Elisabetta De Bastiani del Servizio farmaceutico dell'Azienda sanitaria.

IN BREVE

FALSO INVALIDO PER AVERE IL BUS GRATIS

È accusato di aver falsificato un certificato dell'Azienda sanitaria con il fine di ottenere la tessera del trasporto pubblico gratis. Imputato per falsità ideologica in atto pubblico è un Ziemne serbo-montenegro. Lo straniero aveva mandato al Servizio pubblico della Provincia documentazione con una fotocopia di un referto dell'Azienda sanitaria, in cui si attestava un'invalidità civile superiore al 74%. Ma da un controllo con l'Azienda sanitaria non erano emersi accertamenti sull'invalidità del giovane. L'udenza fissata ieri in tribunale a Trento è stata rinviata per un problema di notifica degli atti.

RAPINA DI BARDOLÒ. RIMANE IN CELLA

Rayed Gharsalli, il Ziemne tunisino accusato della rapina alla tabaccheria di via Sorpasso a Gardolò, è stato interrogato ieri in carcere, dove si trovava dalla fine della scorsa settimana in stato di fermo. Il giovane si è arreso alla facilità di non rispondere. Il giudice ha convalidato la misura: rimarrà in cella. La rapina era avvenuta a metà gennaio. In carcere a Trento c'è anche un suo cugino, che aveva ammesso le proprie responsabilità nella rapina alla tabaccheria di Roncarolo, avvenuta qualche giorno dopo il colpo di via Sorpasso.

PRESO CON L'ERBAVA AI DOMICILIARI

È agli arresti domiciliari il boliviano ventunenne arrestato dai carabinieri mercoledì scorso con due chili di marijuana. Il giovane era stato fermato in un parcheggio a Lavis mentre spacciava droga a studenti.

una di queste categorie. La Provincia resistette e per questo ancora oggi, in Trentino, esiste una fascia di pazienti curati con l'Avastin. Per gli altri pazienti viene utilizzato solo Lucentis, così come imposto dall'Aifa e nel caso del Trentino, anche dal Tar. Nonostante i costi bevvati enormemente va precisato che l'Azienda sanitaria non ha bloccato alcuna cura e tutti i pazienti hanno potuto godere delle (carissime) cure. Sul fronte costi, che tra i due prodotti rimangono decisamente distanti, vanno fatte due precisazioni. La prima è che l'Aifa (Agenzia italiana del farmaco), per sconterne la spesa, aveva introdotto per la concedibilità di Lucentis un sistema che prevede-

va che in caso di inefficacia dell'impiego, la ditta fornitrice avrebbe dovuto rimborsare. Altro particolare è che l'Aifa aveva previsto, concordandolo con la Novartis, lo svolgimento presso le Ais disponibili, uno studio sulla sicurezza di Lucentis, che prevedeva la fornitura gratuita del medicinale. Il comitato etico dell'Azienda sanitaria ha dato parere positivo allo studio che dovrebbe avviarsi a breve. Alla luce del provvedimento dell'antitrust e del procedimento giudiziario della procura di Torino ora ovviamente la situazione è in stand-by e nei reparti di oculistica (e non solo) attendono nuove direttive per capire come muoversi.

S. CHIARA Con Avastin 11 euro a trattamento. Con l'arrivo di Lucentis ogni fiala dai 700 ai 1.000 euro

Curati più di mille pazienti negli ultimi 3 anni

Basta dare un'occhiata ai numeri per capire quanto il presunto cartello Novartis-Roche sia costato all'Azienda sanitaria trentina. È costato sicuramente un milione di euro in più, ma questo non ha fortunatamente impedito che tutte le persone che avevano bisogno di bloccare la maculopatia e dunque evitare la cecità, siano state curate. Nel 2008, per lo stesso osservazione proposta dal reparto di oculistica del S. Chiara, erano stati trattati con Avastin 81 pazienti. I numeri sono poi saliti di anno in anno. Nel 2009 i pazienti trattati con Avastin sono stati 101 e gli allestimenti 281, tra cui anche il consumo di Lucentis. Vengono trattati 22 pazienti e usati 57 fiale (che all'epoca costavano 1.044 euro l'una). Nel 2010 le dosi allestite di Avastin sono state 387 per 156 pazienti. Nel 2011 608 allestimenti e 263 pazienti. Nel 2012, poi, il calo,



I due prodotti: entrambi efficaci ma con costi differenti

365 allestimenti Avastin e 106 pazienti. E il 2013 l'anno dove la differenza è ancora più marcata: 325 allestimenti di Avastin e 161 pazienti nel fronte di 247 pazienti curati con 646 fiale di Lucentis. Considerato che un

trattamento con Avastin è costato all'Azienda trentina in media euro e quello con Lucentis 1044 euro fino al 2012, 700 nel 2013 e 634 nel 2014, si è speso, solo nel 2013, al S. Chiara, mezzo milione di euro in più.

Notizie ► Italia

Maculopatia, via libera all'Avastin (farmaco low cost) a carico del servizio sanitario

Il Sole 24 ORE

Sanità

Accedi

10 giugno 2014

Tweet 0

Consiglia 9

g+1 0

My24



La Commissione tecnico scientifica dell'Aifa, nel corso nella seduta del 9 e 10 giugno, si è espressa a favore dell'inserimento dell'Avastin nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età. Lo comunica l'Agenzia italiana del farmaco in una nota.

Il parere della Cts dell'Aifa - spiega l'Agenzia - è stato espresso alla luce delle richieste avanzate dalle Regioni Veneto ed Emilia Romagna per l'inserimento dell'Avastin (bevacizumab) nella lista della legge 648/96 per la degenerazione maculare legata all'età, visto il parere del Consiglio superiore di sanità in merito al profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci Avastin e Lucentis e la nuova regolamentazione sull'uso off-label dei farmaci. La Cts ha accolto la richiesta per l'utilizzo del farmaco nell'indicazione non registrata, individuando all'unanimità una serie di condizioni indispensabili a tutela della

Considerazioni e implicazioni per la pratica clinica

- È la **prima Revisione Sistemática** pubblicata che ha incluso **9 RCT non sponsorizzati dall'industria**, per un totale di **3365 pazienti**, di **confronto testa-a-testa** tra due anticorpi monoclonali.
- Rappresenta un considerevole investimento da parte dei ricercatori e del Sistema Sanitario per rispondere ad un **importante quesito clinico**.
- Gli RCT sono stati condotti in **molti paesi**: Austria, France, Germania, India, Olanda, Norvegia, UK e in USA.
- Gli interventi considerati in questi RCT riflettono le **dosi** e gli **schemi** terapeutici utilizzati in tutti gli altri paesi.
- I pazienti inclusi negli studi presentavano **molti fattori di rischio** per patologie cardiovascolari.

Considerazioni e implicazioni per la pratica clinica

- ➡ Quando parliamo di farmaci biotecnologici **ad alto costo**, la sorveglianza ha a che fare con un problema di **accessibilità**.
- ➡ **L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** ha inserito l'uso off-label di bevacizumab in AMD nel suo Essential Medicines List.
- ➡ **Consiglio Superiore Sanità, AIFA, Linee Guida internazionali** considerano bevacizumab come una possibile opzione terapeutica in AMD, a condizione che i pazienti siano informati del suo status di “off-label” e che diano il loro consenso.
- ➡ “Le **politiche sanitarie** che volessero adottare il **ranibizumab piuttosto che il più economico bevacizumab**, per il trattamento delle patologie oculari negli anziani, giustificando tale scelta con una maggiore sicurezza sistemica del ranibizumab, da oggi **dovrebbero prendere in considerazione i risultati di una nuova Revisione Sistemica Cochrane**”