

## **CONSIDERAZIONI E PROPOSTE IN RELAZIONE AL PARERE DEL CSS SULL'IMPIEGO DI AVASTIN-LUCENTIS**

La decisione se reintrodurre o meno l'uso ospedaliero di Avastin off-label per il trattamento dei pazienti con degenerazione maculare senile (DMS) è un passaggio oggettivamente molto delicato.

Il recente parere del CSS (15 aprile 2014) presenta alcune criticità e suggerisce una serie di considerazioni, che vengono esposte qui di seguito.

### **Criteri metodologici adottati dal CSS**

Il documento del CSS ha certamente inteso rispondere ad una importante istanza di natura sociale ed assistenziale avanzata da diversi soggetti e riguardante le note difficoltà di accesso alle terapie intravitreali presso le strutture del SSN sia per ragioni organizzative sia per ragioni di costo.

Se da un lato è del tutto giustificata la necessità di dare una tempestiva risposta a queste istanze, dall'altro non sembra del tutto condivisibile il metodo che il CSS ha adottato nell'esaminare le evidenze di efficacia e di sicurezza per bevacizumab off-label e Lucentis: il CSS ha infatti utilizzato una definizione di equivalenza basata sul concetto di *"no proof of difference"* piuttosto che su quello (metodologicamente più accreditato) della *"proof of no difference"*. È noto che il primo rappresenta una mancanza di prove mentre il secondo corrisponde all'avvenuta dimostrazione di equivalenza.

È indiscutibile che dimostrare la *"proof of no difference"* è assai più difficile che ricercare una *"no proof of difference"*; ciò nonostante, adottare questo approccio ai fini dell'approvazione di un intervento terapeutico così controverso appare, a nostro avviso, una scelta da approfondire e da riconsiderare, soprattutto se applicata ad un trattamento off-label come l'Avastin intravitreale e se riferita ad una questione di sicurezza vs. costo del trattamento.

Anche una recente analisi di confronto dell'efficacia e della sicurezza tra aflibercept intravitreale e ranibizumab intravitreale, pubblicata sulla letteratura internazionale<sup>[1,2]</sup>, è stata impostata per dimostrare la *"proof of no difference"* e non soltanto la *"no proof of difference"*.

### **Rapida evoluzione degli scenari e delle conoscenze nel campo dei trattamenti intravitreali per la DMS.**

Il contesto decisionale in medicina è, per fortuna, ormai maturo per quanto riguarda l'approvazione dei percorsi assistenziali. Nel nostro sistema sanitario così come nella comunità scientifica sia internazionale che nazionale, è largamente condivisa una impostazione per cui i dati di efficacia e di sicurezza (ossia le evidenze) guidano le decisioni. E non viceversa.

La rigidità delle posizioni emersa nel confronto tra fautori ed avversari di bevacizumab intravitreale off-label rischia di allontanare il dibattito dal citato principio ("i dati guidano le decisioni") – che va invece salvaguardato – in un contesto in cui, peraltro, questi "dati" evolvono con estrema rapidità, soprattutto nel campo della farmacoterapia.

Il parere del CSS, rilasciato in data 15 aprile 2014, riflette lo stato dell'arte di diverse settimane fa. Successivamente sono emersi ulteriori elementi che possono essere riassunti come segue:

- a. Premesso che il ricorso alle metanalisi quale strumento di orientamento richiede cautela e che una sopravvalutazione del loro ruolo può sbilanciare il processo decisionale in ambito clinico e terapeutico, si rileva che:
- in data 18 aprile 2014, è stata pubblicata, su una rivista peer-reviewed indicizzata su MEDLINE PubMed, una metanalisi sui trattamenti per la DMS (autori: Zhang et al.<sup>[3]</sup>) i cui risultati suggeriscono, pur con i limiti legati all'inclusione di dati retrospettivi, che i pazienti trattati con bevacizumab vanno incontro ad un rischio significativamente più alto per due specifici effetti avversi (endofalmitide ed eventi trombotici venosi) rispetto ai pazienti trattati con ranibizumab;
  - in data 5 maggio 2014, la Regione Emilia Romagna ha annunciato quanto sta emergendo da una metanalisi condotta dal Gruppo Cochrane Italiano<sup>[4]</sup> i cui risultati, peraltro non ancora disponibili, vengono riferiti come di segno opposto rispetto a quelli ottenuti nella metanalisi precedente (vedasi sito dell'Associazione Alessandro Liberati<sup>[5]</sup>).
- b. Un secondo farmaco on-label per il trattamento intravitreale della medesima patologia (Eylea, prodotto da Bayer; principio attivo = aflibercept), non citato nel parere del CSS, viene impiegato sempre più spesso negli ospedali italiani. La disponibilità di aflibercept innescherà inevitabilmente una positiva dinamica concorrenziale, potenzialmente capace di ridurre, in prospettiva, il differenziale del costo per il SSN tra i farmaci on-label e bevacizumab off-label.

## Conclusioni

In questo quadro caratterizzato da una così veloce dinamica delle conoscenze, a nostro avviso la scelta di riammettere bevacizumab intravitreale nella lista dei trattamenti gestiti secondo la Legge 648/96 dovrebbe essere condizionata ai due seguenti vincoli:

a. Vincolo 1 (di natura evidenziale):

Quando si renderanno disponibili le prove della non differenza tra bevacizumab e ranibizumab, meglio se derivanti da trial prospettici controllati, solo allora Avastin potrà essere considerato per la riammissione all'uso ai sensi della citata normativa.

Si tratta di un vincolo improntato ad una doverosa prudenza. Infatti, assumere una decisione diversa adesso significherebbe esporre i pazienti italiani ad un presunto o reale rischio di effetti avversi in una situazione in cui EMA, la Commissione Europea, nonché le attuali evidenze ci allertano su una possibile pericolosità di bevacizumab intravitreale. In altre parole, ci sembra che i dati oggi parlino contro la sicurezza di bevacizumab.

b. Vincolo 2 (di natura organizzativo-farmaceutica):

Ai fini di un'eventuale reintroduzione dell'uso di bevacizumab intravitreale per i pazienti italiani, si auspica che AIFA stabilisca una Nota e un Registro che circoscrivano l'uso di questo trattamento off-label all'interno delle strutture pubbliche del SSN e più precisamente all'interno dei reparti ospedalieri (escludendo gli ambulatori extraospedalieri). Si suggerisce inoltre che la preparazione sia assegnata esclusivamente alle farmacie ospedaliere dotate di cappa a flusso laminare verticale

sulla base di norme di buona preparazione, e che la sicurezza sia sistematicamente verificata da AIFA sulla base di una scheda e di un follow-up ben definiti. Tutto questo configura, in caso di reintroduzione di bevacizumab, un quadro di attento monitoraggio, peraltro già prefigurato dal CSS. Fermo restando che saranno sempre le evidenze, via via disponibili, a guidare le decisioni più vantaggiose per i pazienti e per il SSN.

\*\*\*\*

In relazione a tutto quanto sopra si ritiene opportuno ed appropriato consentire l'impiego di bevacizumab intravitreale per la DMS, con la sua reintroduzione nella lista dei farmaci rimborsati dal SSN, solo dopo che siano state soddisfatte le due condizioni precedentemente esposte sotto la dizione "Vincolo 1" e "Vincolo 2".

Si auspica inoltre che, dopo i forti ed accesi contrasti del recente periodo, si lasci spazio ad un dibattito più sereno nel quale, da un lato, le decisioni siano direttamente collegate all'analisi dei dati e, dall'altro, sia pianificato un periodico riesame degli elementi principali della questione.

Le valutazioni di efficacia e sicurezza di un farmaco sono valutazioni di ordine scientifico-tecnico, ispirate da ragioni di salute pubblica, e perseguite da organi tecnici a questo specifico scopo istituiti e preposti (AIFA). Ottenere queste valutazioni può implicare naturalmente la consultazione di esperti autorevoli esterni da parte degli stessi organi tecnici, mantenendo ogni eventuale necessità di approfondimento entro l'alveo di un'unica valutazione scientifica, esperta e indipendente. Le evidenze disponibili possono allo stesso modo essere, in casi specifici, incomplete. Ma in tema di sicurezza ed efficacia di farmaci, la valutazione è tecnica e non può essere condizionata politicamente, magari investendo del compito organismi diversi da quelli istituzionalmente preposti, o esperti diversi. Valutazioni tecniche difformi non possono essere composte politicamente, ma devono essere risolte tecnicamente ogni volta che sia possibile.

23 maggio 2014

## Bibliografia

1. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48.
2. Messori A, Maratea D, Trippoli S. Efficacy and safety of aflibercept versus ranibizumab in age-related macular degeneration: testing the equivalence margins on adverse events according to the results of the VIEW trials (Rapid Response). *eBMJ*, published 22 Maggio 2014, link: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g2006/rr/699118>, accesso del 22 Maggio 2014.
3. Zhang XY, Guo XF, Zhang SD, He JN, Sun CY, Zou Y, Bi HS, Qu Y. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014 Apr 18;7(2):355-64. d
4. Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U., Comparative systemic safety of bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Propsero data-base, [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42014009586#.U33ZTfl uwE](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009586#.U33ZTfl uwE), accesso del 22 Maggio
5. DeFiore L. Tempi della ricerca e tempi delle decisioni (7 Maggio 2014). Sito web Associazione Alessandro Liberati, <http://associali.it/tempi-ricerca-tempi-delle-decisioniaccesso> del 15 Maggio 2014