

Osservatorio sulle sperimentazioni

Avastin versus Lucentis. Il caso di due farmaci intrappolati tra sostenibilità, prescrizione off-label e pratica clinica

Roberto Banfi¹, Francesco Attanasio¹, Nadia Palazzi¹, Silvia Colombini¹, Tiziana Falai¹, Michele Cecchi¹, Gianni Virgili²

Introduzione

I trattamenti farmacologici per la degenerazione maculare rientrano tra i più importanti recenti successi della medicina.

Come spiegano Ning Cheung e colleghi (1), grazie ai farmaci anti-fattori di crescita vascolare endoteliale (anti-VEGF) si sta preservando e recuperando la visione in milioni di persone nel mondo.

In questo articolo presentiamo il caso pratico ed attuale di farmaci con un prezzo troppo alto per essere utilizzabili dai vari Sistemi Sanitari per tutte le persone che ne hanno e ne avranno bisogno.

È un argomento complesso che riguarda due nuovi farmaci per il trattamento della degenerazione maculare ed in particolare della forma legata all'età (AMD) i quali, alla luce delle evidenze ad oggi disponibili, sembrano essere entrambi efficaci e sicuri (1), ma con costi molto differenti per i Sistemi Sanitari.

I farmaci in questione sono il bevacizumab (Avastin) e il ranibizumab (Lucentis). Quello che sta succedendo è che l'importante progresso clinico e terapeutico legato al loro impiego è offuscato dalla disputa negativa che li coinvolge e sta portando all'attenzione ed alla critica pubblica mondiale il sistema globale di ricerca, sviluppo, licenza e marketing dei farmaci (1,4,5).

Il caso e la storia

Genetech, azienda farmaceutica americana, mise a punto un anticorpo monoclonale per la cura del cancro del colon il cui brevetto fu venduto a Roche. Durante l'utilizzo di Avastin nella normale pratica clinica il farmaco si è dimostrato efficace anche nel cancro del polmone, mammella, rene ed in alcuni tumori cerebrali, per i quali Roche aveva ottenuto l'allargamento delle indicazioni.

Contemporaneamente si è evidenziato come effetto secondario il miglioramento dell'acuità visiva nei pazienti trattati con bevacizumab per il cancro ed affetti anche da maculopatia.

Il dosaggio di Avastin in ambito oncologico varia dai 5 ai 15 mg/kg, mentre in ambito

¹ Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi - Firenze.

² Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi - Firenze.

oculistico è circa 1 mg. A parità di costo/mg è evidente come la terapia oncologica sia più economicamente vantaggiosa per l'azienda farmaceutica rispetto all'uso in oculistica.

Considerando che l'AMD ha un incidenza del 5%-10% nella popolazione tra i 75-85 anni, potrebbe non essere conveniente per l'azienda produttrice avere sul mercato una specialità a basso costo per la terapia dell'AMD. Questa potrebbe essere una spiegazione del perché non sia mai stata richiesta l'autorizzazione per l'indicazione oculistica.

Genetech ha sviluppato una molecola molto simile ad Avastin e ceduto il brevetto a Novartis che lo ha registrato con il nome Lucentis® per la cura dell'AMD. Al dosaggio oculistico Avastin ha un costo per iniezione intravitreale di circa 40 euro, contro un costo di circa 900 euro per Lucentis (nov. 2012).

Le evidenze scientifiche

I risultati degli studi clinici randomizzati CATT (2,3) pubblicati nel 2011 sul *New England* e nel 2012 su *Oftalmology* hanno dimostrato che la terapia a lungo termine porta ad un miglioramento importante e duraturo nella visione per entrambi i farmaci.

Il miglioramento della visione con questi due farmaci è stato straordinario, ma ancora più sorprendente è stata la dimostrazione che le due molecole hanno la stessa efficacia clinica. Parliamo di uno studio clinico randomizzato (CATT1) condotto su 1208 pazienti affetti da maculopatia degenerativa legata all'età, mentre gli studi registrativi di Lucentis per la AMD, studio MARINA (6) e studio ANCHOR (7) sono stati condotti rispettivamente su 716 e su 423 pazienti.

Nel CATT 1 i pazienti sono stati arruolati in 4 gruppi: 301 Lucentis e 286 Avastin con somministrazione mensile e 298 Lucentis e 300

Avastin con somministrazione al bisogno. In tutti e quattro i gruppi oltre ad un eccellente risultato terapeutico è stata dimostrata una equivalenza nell'efficacia dei due farmaci. Lo studio ha avuto un'estensione, i cui risultati, pubblicati nel CATT 2 su *Oftalmology* a marzo 2012, confermano i risultati del CATT 1.

A due anni, due terzi dei pazienti hanno raggiunto la visione per la guida (visione 20/40 o migliore). A differenza di quanto accade normalmente nel mondo scientifico, oggi la difficoltà sembra quella di trasferire nella pratica clinica i risultati dei trial clinici disponibili.

La situazione attuale

L'utilizzo off-label dei farmaci è legalmente permesso in Nord America, Europa ed Asia ed è una pratica comunemente accettata, quando necessaria ed utile, sia dai medici che dalle istituzioni sanitarie, ed anche da alcune assicurazioni.

L'Italia è un paese in cui la prescrizione off-label è consentita da leggi nazionali e regionali anche sulle basi di prime evidenze scientifiche, sia in assenza che in presenza di farmaci registrati per le medesime indicazioni; questa procedura è considerata anche un modo per migliorare le conoscenze ed offrire più precocemente nuove terapie ai pazienti che ne hanno bisogno.

Nell'assistenza garantita dal Sistema Sanitario Nazionale tutti i pazienti la cui patologia rientri nelle indicazioni per la terapia con anti-VEGF, potrebbero ricevere Lucentis, ma i costi per il sistema diventerebbero non sostenibili, e potrebbero portare ad una limitazione quantitativa dei trattamenti stessi o dei pazienti trattati.

La popolazione italiana, come quella mondiale, sta diventando sempre più anziana e l'incidenza della AMD aumenta. Questa patologia, insieme con l'edema maculare diabetico (DMO) diventerà un problema urgente per i sistemi sanitari.

Oggi, in Italia e nel mondo, stiamo vivendo e lavorando in un periodo di grande pressione economica e c'è un pericolo reale che possa subentrare qualche sistema di razionamento e di triage clinico e di esito, come ad esempio, trattare solo i pazienti che abbiano concrete possibilità di miglioramento. A quel punto l'alternativa al farmaco anti-VEGF, potrebbe essere il non trattamento.

In un periodo di risorse economiche limitate, per offrire la possibilità del trattamento ad un numero maggiore di pazienti, molti ospedali e strutture sanitarie in Italia e all'estero, stanno valutando la possibilità di autorizzare gli oculisti all'utilizzo off-label dell'Avastin per l'AMD, nonostante sia Lucentis che ha l'indicazione ministeriale per l'AMD (8).

La regione Emilia-Romagna, con una specifica delibera, ha autorizzato gli oftalmologi della propria Regione all'utilizzo di Avastin per la AMD anche laddove ci fossero le indicazioni per utilizzare Lucentis.

Novartis ha presentato ricorso al TAR, vincendolo e richiedendo i danni economici causati da tale delibera. Questo ha fatto da monito ad altre Regioni che si accingevano a seguire la strada percorsa dall'Emilia Romagna. Altre indicazioni off label sempre di Avastin (glioblastoma e carcinoma ovarico) approvate con delibere ad hoc della Regione Toscana che ne hanno permesso l'utilizzo, non hanno subito nessun ricorso.

È paradossale che per alcuni vincoli normativi, il SSN non possa utilizzare il meno costoso ma altrettanto efficace bevacizumab (Avastin, Roche) invece del ranibizumab (Lucentis, Novartis), perché il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio di Avastin non ritiene di estendere le indicazioni anche alle patologie oculari.

Dal punto di vista normativo è da notare che nella prima stesura del decreto Balduzzi,

nell'articolo 11 comma 3, si autorizzava l'uso di farmaci off-label se il corrispettivo con indicazione registrata avesse avuto un costo superiore del 50% rispetto al farmaco off-label. Un emendamento in fase di approvazione al Senato ha però cancellato qualsiasi traccia di questo articolo. Per di più a fine ottobre 2012 è stata diffusa una nota del direttore dell'AIFA in cui si ribadiva la natura off label del trattamento con «avastin intravitreale» e l'esclusione della lista 648 che ne preclude la rimborsabilità per il SSN.

Dopo circa 30 giorni dalla lettera è stato pubblicato in gazzetta ufficiale l'allargamento delle indicazioni per Lucentis nell'edema maculare diabetico e nelle trombosi retiniche.

Dopo un ulteriore mese viene diffusa su tutti i media l'apertura da parte dell'antitrust di una procedura di infrazione per violazione del libero mercato da parte di Novartis e Roche per il sospetto che le due multinazionali si siano accordate.

Bisognava arrivare a questo? Non sarebbero state sufficienti delle linee guida pubblicate da Aifa sull'uso di avastin intravitreale o un semplice aggiornamento della DL 648-Legge Di Bella sull'utilizzo di farmaci fuori dalle indicazioni?

Il pronunciamento dell'Antitrust è previsto per dicembre 2013 quando si aprirà l'ennesimo capitolo di questa vicenda che nulla ha da vedere con la Farmacologia.

I pazienti e l'accesso alle cure

Una stima eseguita in UK basata su circa 25.000 nuovi casi di AMD neovascolare in un anno ha evidenziato che il trattamento con ranibizumab (Lucentis) costerebbe circa 300 milioni di sterline (1). La sostituzione globale con bevacizumab (Avastin) avrebbe fatto risparmiare al sistema 292 milioni di sterline, ma cosa più importante in previsione di nuove indicazioni di

Lucentis, la sostituzione con Avastin avrebbe offerto l'opportunità di trattare molti più pazienti.

In Italia la prescrizione di Lucentis a carico del SSN è possibile previo inserimento di dati clinici (diagnosi e follow up) per singolo paziente in un registro web-based AIFA. In tale registro da gennaio 2009 ad oggi sono stati arruolati quasi 37.000 pazienti di cui 3414 negli ospedali toscani.

La nostra realtà

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze conta circa 1700 letti e si caratterizza per attività assistenziale di ricovero e ad alta specializzazione in quanto centro di riferimento regionale e nazionale.

Nel Dipartimento Organi di Senso presso la Clinica Oculistica, è presente un servizio ambulatoriale per le iniezioni intravitreali. Questo servizio conta un accesso medio giornaliero di 40-50 pazienti per diagnostica e terapia.

A partire dal gennaio 2009 a dicembre 2012, sono stati arruolati nel registro AIFA e trattati 792 pazienti per AMD, per i quali sono state utilizzate 3.461 dosi di Lucentis per un costo totale di quasi 4 milioni di euro; la sostituzione con bevacizumab sarebbe costata circa 120.000 euro, consentendo di risparmiare risorse economiche tali da poter trattare un numero maggiore di pazienti. Dal 2010 nello staff dell'ambulatorio per le iniezioni intravitreali è presente un farmacista che collabora alla scelta terapeutica nella fase di accettazione del paziente affetto da maculopatia.

La scelta terapeutica dello staff ambulatoriale viene effettuata in base alla diagnosi e alle caratteristiche cliniche di ogni singolo paziente e ad i criteri di inclusione nel registro AIFA. Tutti i pazienti naïve con maculopatia legata all'età e con un'acuità visiva $> 2/10$ sono trattati almeno con un ciclo di 3 iniezioni di Lucentis.

Tutti i pazienti con AMD che non hanno i criteri di arruolamento nel registro web-based AIFA sono trattati con Avastin.

Sono trattati con Avastin anche i pazienti con altre forme di maculopatia, come la forma miopica (pazienti di età anche inferiore a 30 anni), l'edema maculare diabetico ed altre rarissime forme. La possibilità di trattare con bevacizumab i pazienti la cui patologia fosse off-label rispetto a Lucentis, oltre ad essere stata una fonte di risparmio (più di 5 milioni in 3 anni) è stata una grande opportunità terapeutica per pazienti che altrimenti non avrebbero potuto ricevere alcuna terapia. La questione quindi non è solo economica e relativa al risparmio che ne consegue, ma riguarda l'opportunità che si sta perdendo che è quella di poter offrire ai pazienti ed al sistema un maggior numero di trattamenti. E questa è una considerazione/valutazione che riguarda l'etica piuttosto che l'economia, cioè misura l'offerta sostenibile di salute.

La Toscana ha una popolazione di circa 3.500.000 di abitanti.

Abbiamo ricavato dal cruscotto regionale registri informatici, che, in base ai pazienti arruolati nel registro oftalmico di ogni azienda toscana, la spesa di Lucentis calcolata solo per i pazienti con AMD ammonterebbe a circa 12.566.000 euro in 3 anni.

Nel registro AIFA della nostra Azienda sono presenti 2971 somministrazioni di Lucentis dal 2010 (Tabella I), e rappresentano circa il 40% delle somministrazioni totali. Viene spontanea la domanda: « se si fossero trattati tutti i pazienti con Lucentis che impegno economico avrebbe dovuto sostenere l'Azienda? ». Dai dati della Tabella I è evidente la risposta: « Quasi 5.345.940,00 euro in più ».

Le ultime direttive AIFA: allargamento delle indicazioni di Lucentis e restrizioni sull'utilizzo di Avastin off-label, creeranno per il nostro SSN un grande problema di sostenibilità e di accesso alle cure.

Tabella I. - Dati relativi alle somministrazioni con Lucentis e Avastin in AOUC.

Periodo	Lucentis		Avastin		Totali		Spesa con solo Lucentis (€)
	Numero somministr.	Spesa (1092,00 € a fiala)	Numero somministr.	Spesa (36,00 € a fiala)	Somministr.	Spesa (€)	
2010	897	979.524	1743	62.748	2640	1.042.272	2.882.880
2011	1050	1.146.000	1142	72.360	3060	1.218.360	3.341.520
Genn-ott 2012	1024	1.118.208	2166	41.112	2166	1.159.320	2.365.272
Totali	2971	3.243.732	5051	176.220	7866	3.419.952	8.589.672

Discussione

La Grecia non è molto lontana da noi sia in termini di cultura che di economia. Le ultime notizie dai colleghi (6) ci dicono che farmaci innovativi non vengono immessi sul mercato o vengono ritirati; ci dicono di pazienti affetti da AMD o da retinopatia diabetica che, pur avendo necessità del trattamento con farmaci anti-VEGF non possono affrontare la spesa delle iniezioni mensili di Lucentis. Allora il dilemma è se trattare questi pazienti con un trattamento off-label sostenibile, oppure non trattarli.

E questa è una scelta che ancora una volta, e sempre più spesso, riguarda l'etica, la sostenibilità e la farmacologia sociale piuttosto che la farmacologia clinica (10). Un problema di sostenibilità e di accessibilità alle cure per i Sistemi Sanitari Pubblici.

Nell'opinione pubblica nazionale ed internazionale sta crescendo una posizione consapevole e critica riguardo l'approvazione di Avastin (bevacizumab) per il trattamento dell'AMD, nonostante la resistenza delle aziende farmaceutiche.

Alcuni ricercatori indipendenti (11) inoltre

sono convinti che, quando gli interessi commerciali contrastano con le aspettative di salute pubblica, le Autorità regolatorie come l'European Medicine Agency (EMA), per mezzo di procedure centralizzate o le agenzie nazionali con procedure locali, possano autorizzare le indicazioni che soddisfano al meglio, in modo efficace, sicuro ed a minor costo i bisogni dei pazienti e del Sistema Sanitario stesso (11).

Le autorità sanitarie spesso in passato sono state prudenti rispetto all'uso off-label dei farmaci ed ora sembra difficile o controcorrente cambiare atteggiamento e trovare una soluzione ragionevole ed equilibrata. In definitiva, sembra che dopo 5 anni di discussioni, siamo ancora lontani dalla conclusione ed è necessario ed urgente un cambio di filosofia, trovare una terza via che può essere anche un nuovo modo di contrattare il costo dei farmaci (12). Allora possiamo solo essere d'accordo con alcuni colleghi inglesi che ritengono Lucentis molto più costoso dell'oro liquido (5) e, citando Shakespeare, hanno dato la corretta interpretazione (13) del problema: *needs must or devil drives?* (quando il diavolo ci mette la coda, alcune scelte diventano obbligate?)

1. Cheung N, Lam DS, Wong TY. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for eye diseases. *BMJ* 2012; 344: e2970.
2. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011; 364:1897-908.
3. CATT research groups et al., 'Ranibizumab and bevacizumab treatment of neovascular age-

Bibliografia

- related macular degeneration. Two-years results'. *Ophthalmology* 2012; 119:1388-98.
4. Godlee F, Editor's choice, Avastin versus Lucentis. *BMJ* 2012; 344: e3162.
 5. Bowler GS, Fayers T, Gouws P. 5.7 times more expensive than liquid gold. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1046.
 6. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009; 116: 57-65.
 7. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007; 114:1868-75.
 8. Torjesen I. Why using Avastin for eye disease is so difficult. *BMJ* 2012; 344: e3012.
 9. Georgalas I and Koutsandrea C. AVASTIN versus LUCENTIS. Approve bevacizumab for use in eye disease in cash strapped times. *BMJ* 2012; 345: e3162.
 10. Montastruc JL. Social pharmacology: a new topic in clinical pharmacology. *Therapie* 2002; 57: 420-6.
 11. Garattini S, Bertelè V. Bevacizumab and ranibizumab. Matter of public interest. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano. *BMJ* 2010; 341: c372.
 12. McCartney M. Off-label prescribing in macular degeneration. *BMJ* 2011; 343: d6778.
 13. Lucentis versus Avastin: needs must or devil drives? *Bandolier* «Evidence based thinking about health care». <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band159/b159-5.html> 2007; 159-5.