
3. FARMACI ANTI ANGIOGENICI

Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Andrea Vannucci - ARSToscana

Francesco Attanasio, Gianni Virgili - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Andrea Spini, Valentino Moscatelli, Marina Ziche - Università di Siena

Claudio Marinai, Sabrina Trippoli, Andrea Messori - Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale

DOMANDA

Come sono utilizzati i farmaci anti angiogenici per le maculopatie?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Negli ultimi dieci anni lo sviluppo della terapia anti angiogenica, ovvero le iniezioni intravitreali con agenti inibitori del fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF) ha giocato un ruolo importante nel trattamento delle patologie vascolari della coroide e della retina: la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica e l'edema maculare secondario all'occlusione vascolare retinica.

Secondo le schede tecniche, il trattamento con ranibizumab e aflibercept dovrebbe cominciare con una sequenza di tre iniezioni a distanza di un mese ('dose di carico'). Nel caso del ranibizumab, la raccomandazione originale era di proseguire con una dose al mese fino al compimento dell'anno, ma successivamente l'indicazione è diventata di somministrare le iniezioni al bisogno, in base al monitoraggio clinico. Nel caso di aflibercept, la dose di carico dovrebbe essere seguita da un'iniezione ogni due mesi, per un totale di sette iniezioni nell'anno. Nella maculopatia miopica si prevede di somministrare una singola iniezione di ranibizumab o aflibercept, mentre ulteriori trattamenti sono erogati in base al monitoraggio clinico successivo. Un terzo farmaco, il bevacizumab, non ha un'autorizzazione per l'indicazione oculistica, ma viene ugualmente utilizzato, perché è stato dimostrato che ha un'efficacia comparabile, e ha un costo molto inferiore (Godlee 2012).

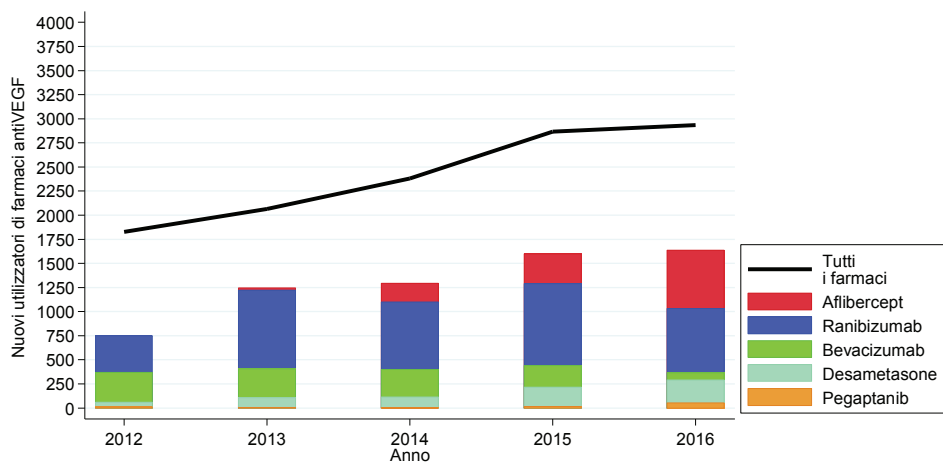
Diversi studi condotti in varie regioni europee hanno mostrato una riduzione dell'incidenza della cecità legale, che è stata ricondotta all'introduzione della terapia anti angiogenica (Bloch 2012). D'altro canto, numerosi studi osservazionali hanno mostrato risultati sub ottimali nel trattare la neovascolarizzazione coroidale dovuta alla degenerazione maculare senile, probabilmente a causa di un'insufficiente intensità di trattamento e monitoraggio (Holz 2016).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Il numero di persone in Toscana che hanno ricevuto una prima iniezione intravitreale è cresciuto da 1.828 nel 2012 a 2.868 nel 2015, e si è stabilizzato nel 2016 (2.933

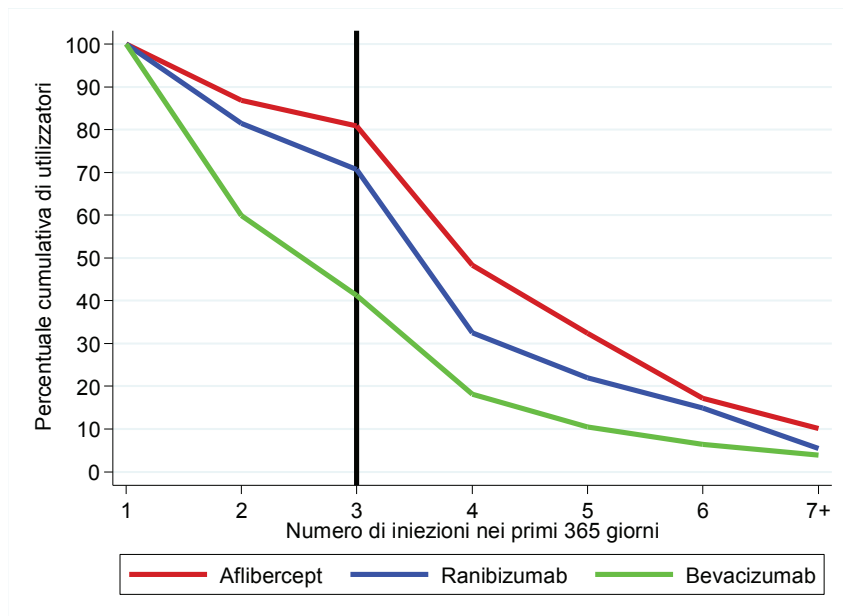
nuovi utilizzatori). Nel database ARS è stato possibile tracciare il farmaco utilizzato dal 67% dei nuovi utilizzatori di iniezioni intravitreali. In questo campione, ranibizumab e bevacizumab erano i farmaci scelti dalla maggioranza dei nuovi utilizzatori fino al 2014, quando aflibercept, entrato in commercio l'anno precedente, ha avvicinato il numero di utilizzatori di bevacizumab. Dal 2015 il numero di utilizzatori di bevacizumab è sceso nettamente, probabilmente a causa di un incidente che si è verificato nell'ospedale di Careggi nella preparazione galenica del farmaco per uso intravitreale, e sono cresciuti i nuovi utilizzatori di aflibercept. L'uso di pegaptanib è rimasto ristretto a una fascia molto ridotta di pazienti, mentre gli utilizzatori di desametasone dal 2015 hanno raggiunto e poi superato gli utilizzatori di bevacizumab. Questi dati sono rappresentati nella [Figura 1](#).

Figura 1 - Numero di nuovi utilizzatori di iniezioni intravitreali, per anno e farmaco, 2011-2016. Il totale dei farmaci non arriva al numero totale di utilizzatori perché nel database quasi la metà delle iniezioni non si associano a uno specifico farmaco



Abbiamo osservato il primo anno di trattamento nei pazienti di cui abbiamo individuato tutti i farmaci e che avevano almeno un anno di tempo di osservazione nel database ARS, quindi avevano cominciato entro il 2015: erano 4.194 trattati con ranibizumab, 2.001 trattati con bevacizumab e 1.230 trattati con aflibercept. Abbiamo tralasciato l'analisi di desametasone e pegaptanib, che hanno avuto meno utilizzatori e modalità d'uso non comparabili.

Figura 2 - Percentuale cumulativa di pazienti, per iniezioni nel primo anno, per farmaco. La dose di carico per ranibizumab e aflibercept è di 3 iniezioni ed è stata indicata da una linea verticale

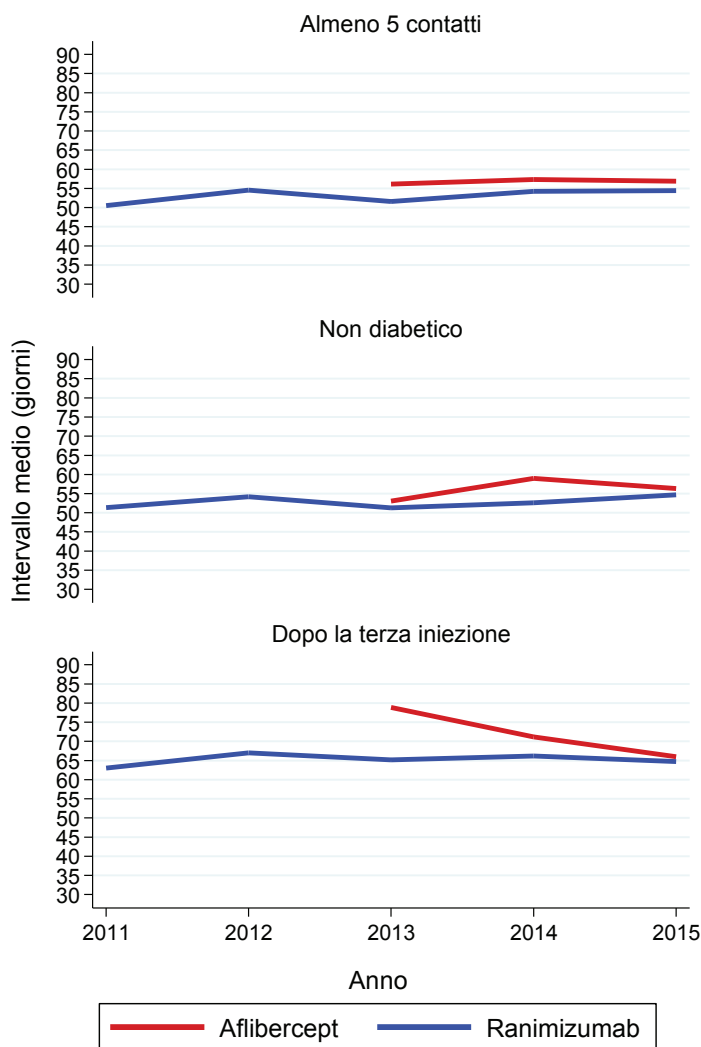


Nella Figura 2 si osserva che la dose di carico per ranibizumab e aflibercept è stata completata, rispettivamente, dal 70,7% e dall'80,9% dei pazienti: questa ridotta intensità della terapia è stata probabilmente inappropriata nella maggioranza dei casi, visto che solo nella maculopatia miopica e in alcuni casi di occlusione venosa sono previsti trattamenti con iniezione singola. Più del 40% dei pazienti che hanno cominciato bevacizumab hanno ricevuto solo la prima dose. La scelta di un trattamento più economico può essere stata fatta, in alcuni casi, per scopi compassionevoli: offrire un'opzione a pazienti con acuità visiva ridotta (inferiore a 1/10), che non soddisfano i criteri adottati dall'Agenzia Italiana del Farmaco per gli altri farmaci. Il trattamento può essere stato limitato ad una singola iniezione a causa della scarsa risposta clinica prevista o ottenuta in caso di danno maculare avanzato, mentre è meno probabile che il trattamento non sia stato accolto favorevolmente dal paziente. Successivamente alla dose di carico, la maggioranza degli utilizzatori ha interrotto il trattamento. Il trattamento con aflibercept è stato proseguito fino alla settima iniezione solo nel 10,2% dei pazienti.

Abbiamo infine investigato se l'intervallo medio tra iniezioni fosse diverso tra utilizzatori di ranibizumab e aflibercept, a indicare una possibile maggiore efficacia di uno dei due farmaci. Abbiamo misurato l'intervallo in 3 gruppi di pazienti che

hanno avuto almeno 5 contatti con i servizi oculistici. Non abbiamo osservato alcuna differenza apprezzabile nel 2015: 54,4 contro 56,9 giorni in tutta questa popolazione, 54,8 contro 56,3 giorni tra i non diabetici, 64,7 contro 66,0 giorni dopo la terza iniezione nei pazienti con almeno 4 iniezioni. I risultati sono illustrati nella [Figura 3](#).

Figura 3 - Intervallo medio tra due iniezioni successive in diverse sottopopolazioni di pazienti, per anno e farmaco di inizio



Maggiori dettagli su questo studio possono essere trovati sulla pagina web dell'ARS (ARS 2017).

RISPOSTA

Il numero di nuovi utilizzatori di farmaci anti angiogenici è cresciuto dal 2012 al 2015 e si è stabilizzato nel 2016. Più di un quinto dei pazienti non hanno completato le tre iniezioni che costituiscono la dose di carico, o, nel caso di bevacizumab, non sono andati oltre una singola iniezione, e questo fenomeno andrebbe approfondito perché potenzialmente è contro le raccomandazioni sull'uso di questi prodotti. Dopo la dose di carico la maggioranza dei pazienti non ha proseguito la terapia. L'intervallo tra due iniezioni è risultato simile tra pazienti che usavano aflibercept e ranibizumab.

Referenze

(ARS 2017) Agenzia regionale di sanità. Farmaco-utilizzazione di farmaci per il trattamento della degenerazione maculare senile e altre retinopatie vascolari. <https://www.ars.toscana.it/it/progetti/farmacoepidemiologia/3460-farmaco-utilizzazione-di-farmaci-per-il-trattamento-della-degenerazione-maculare-senile-e-altre-retinopatie-vascolari.html> Accesso Novembre 2017.

(Bloch 2012) Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb;153(2):209-213

(Godlee 2012) Godlee F. Avastin versus Lucentis. *BMJ* 2012;344:e3162

(Holz 2016) G, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, Staurengi G, Wittrup-Jensen K, Altemark A, Nilsson J, Kim K, Sivaprasad S. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol.* 2016 Dec;100(12):1623-1628.