

Sicurezza Oculare

Nello studio CATT si sono registrati 4 casi di endoftalmite su 599 pazienti trattati con ranibizumab e 7 casi di endoftalmite su 586 pazienti trattati con bevacizumab. Le uveiti, i distacchi della retina, le occlusioni venose retiniche, le rotture retiniche e le emorragie vitreali si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti.

Entrambi i farmaci si sono dimostrati sufficientemente sicuri per quanto riguarda gli eventi avversi oculari. Va rilevato però che le modalità di preparazione delle iniezioni di bevacizumab nei trials CATT e IVAN non erano quelle cui comunemente ricorrono gli oculisti nella loro attività quotidiana. Nello studio CATT la preparazione della siringa per iniezione avveniva da fiala per uso singolo preparata da una farmacia certificata e autorizzata. La ripetuta preparazione estemporanea di dose singole a partire da una fiala per utilizzo endovenoso incrementa il rischio di contaminazione microbica o chimica. L'uso di bevacizumab intravitreale è stato associato a numerosi cluster di endoftalmiti in diversi Paesi (Australia, Austria, Giappone, Florida, Tennessee, California).⁵⁻¹⁰

Sviluppi Recenti

Recentemente la scheda tecnica di Avastina è stata modificata nel paragrafo "4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego". Vi si evidenzia il fatto che Avastina non è "formulata per l'uso intravitreale". Inoltre si segnala che "in seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastina" "sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti (endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, ...). Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente". Nella medesima scheda tecnica si riporta che in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF è stata dimostrata "una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo" e vi è un rischio teorico che gravi reazioni avverse di tipo sistemico possano riguardare l'inibizione di VEGF.¹¹ Alla luce di questi aggiornamenti e al fine di garantire la sicurezza dei pazienti trattati, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) raccomanda ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale. La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012 ha dunque disposto la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastina (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti.

Bibliografia

1. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-98.
2. IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-411.
3. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1273-9.
4. Gower LW, et al. Adverse event rates following intravitreal injection of Avastin or Lucentis for treating age-related macular degeneration. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, May 2011.
5. Wickremasinghe SS, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1911-5.
6. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 2009;93:457-62.
7. Sharma S. ASRS 2010; Vancouver, BC, Canada.
8. Yamashiro K et al. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch. *Retina* 2010;30:485-90.
9. Sato T, et al. Severe intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmology* 2010;117:512-6.
10. Pollack A. Avastin Injections Are Reported to Cause Blindness. *New York Times*. 2011; August 31, 2011
11. EMA/H/C/000582-IL/0044, August 30, 2012.

Ranibizumab e Bevacizumab a confronto: Che indicazioni trarre dagli studi CATT e IVAN?

Daniele Veritti
Valentina Sarao
Paolo Lanzetta

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Udine, Udine
Istituto Europeo di Microchirurgia Oculare, Udine

Introduzione

Grande interesse ha suscitato la pubblicazione dei risultati a 24 mesi dello studio CATT e a 12 mesi dello studio IVAN.^{1,2} Questi studi prospettici, multicentrici e randomizzati hanno messo a confronto bevacizumab e ranibizumab nella terapia della degenerazione maculare legata all'età nella forma neovascolare. I dati presentati erano molto attesi dalla comunità scientifica: c'è infatti una assoluta necessità di avere informazioni precise sulle differenze tra i due farmaci sia in termini di efficacia che di sicurezza e di capire come tali risultati possano influire sulla pratica clinica quotidiana. Di seguito sono riportati i risultati essenziali degli studi CATT e IVAN accompagnati da alcuni spunti di riflessione.

Disegno degli studi

Nello studio CATT sono stati arruolati 1208 pazienti con AMD neovascolare. I pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti quattro gruppi: ranibizumab o bevacizumab ogni 28 giorni (regime mensile); ranibizumab o bevacizumab solo in presenza di segni di neovascolarizzazione attiva (regime al bisogno o individualizzato). In questi ultimi due gruppi, il ritrattamento veniva eseguito se si rilevava la presenza di fluido all'OCT o di emorragie nuove o persistenti, la diminuzione dell'acuità visiva (≥ 5 lettere) rispetto alla visita precedente, oppure segnali di attività della lesione all'angiografia con fluoresceina. Nel secondo anno di studio, i pazienti in origine sottoposti al trattamento mensile sono stati riassegnati in modo casuale al trattamento mensile o a quello individualizzato, mantenendo però lo stesso farmaco. Nello studio IVAN sono stati inclusi 628 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a uno di quattro gruppi: ranibizumab o bevacizumab ogni 28 giorni (regime mensile); ranibizumab o bevacizumab ogni 28 giorni per i primi 3 mesi di trattamento, seguiti da un ciclo di 3 iniezioni mensili solo in presenza di segni di neovascolarizzazione attiva (regime al bisogno o individualizzato).

Sfortunatamente i disegni sperimentali dello studio IVAN e del secondo anno dello studio CATT non consentono di confrontare direttamente i quattro gruppi (ranibizumab mensile vs bevacizumab mensile vs ranibizumab individualizzato vs bevacizumab individualizzato). Infatti, al fine di arruolare meno pazienti e ottenere allo stesso tempo una potenza statistica appropriata, al momento dell'analisi i dati sono stati compattati. Gli unici confronti disponibili sono: ranibizumab vs bevacizumab (indipendentemente dal regime di trattamento) e regime di trattamento mensile vs individualizzato (indipendentemente dal tipo di farmaco). Ciò rappresenta ovviamente una delle limitazioni più significative dei dati presentati.

Efficacia

I risultati a un anno dello studio CATT riportano un miglioramento dell'acuità visiva pari a 8.0 e 8.5 lettere, rispettivamente, nei gruppi bevacizumab e ranibizumab somministrati mensilmente; 5.9 e 6.8 lettere in quelli bevacizumab e ranibizumab somministrati al bisogno. La percentuale di pazienti che a un anno ha avuto un miglioramento dell'acuità visiva ≥ 15 lettere è stata 34.2% nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 31.3% in quello bevacizumab somministrato mensilmente, 24.9% in quello ranibizumab al bisogno, 28.0% in quello bevacizumab al bisogno. Il bevacizumab somministrato mensilmente si è dimostrato non-inferiore a ranibizumab mensilmente. Anche bevacizumab somministrato al bisogno si è dimostrato non-inferiore a ranibizumab al bisogno. A due anni dall'inizio dello studio CATT i dati sull'acuità visiva rimangono stabili, registrando un miglioramento di 7.8 e 8.8 lettere, rispettivamente, nei gruppi bevacizumab e ranibizumab somministrati mensilmente; 5.0 e 6.7 lettere in quelli bevacizumab e ranibizumab somministrati al bisogno. La percentuale di pazienti che a due anni ha avuto un miglioramento dell'acuità visiva ≥ 15 lettere è stata 32.8% nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 31.8% in quello bevacizumab somministrato mensilmente, 30.7% in quello ranibizumab al bisogno, 28.3% in quello bevacizumab al bisogno. Il test statistico condotto a due anni compattando i due gruppi trattati con ranibizumab e i due gruppi trattati con bevacizumab, non ha dimostrato l'inferiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di miglioramento dell'acuità visiva. Il disegno dello studio IVAN non consente di confrontare i quattro gruppi separatamente. Il confronto tra i due gruppi trattati con ranibizumab e i due gruppi trattati con bevacizumab si è dimostrato inconclusivo. Gli autori riportano una differenza di due lettere a favore dei pazienti trattati con ranibizumab.

Quando si esplorino gli endpoint secondari dello studio CATT, si può notare che il trattamento con ranibizumab consente di ottenere migliori risultati morfologici. Nello specifico si ottiene una maggior riduzione dello spessore retinico e una più ridotta proporzione di occhi con fluido intra- o sottoretinico residuo. Resta da determinare se questi migliori risultati anatomici possono tradursi in differenze funzionali negli anni a venire.

Regimi di Trattamento

Nello studio CATT il numero medio di trattamenti a un anno è stato 11.7 nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 11.9 nel gruppo bevacizumab somministrato mensilmente, 6.9 nel gruppo ranibizumab al bisogno e 7.7 in quello bevacizumab al bisogno. Il ranibizumab somministrato al bisogno si è dimostrato non-inferiore al ranibizumab somministrato mensilmente, mentre la comparazione tra il bevacizumab al bisogno e sia bevacizumab che ranibizumab somministrati mensilmente si è rivelata inconcludente. A due anni il numero medio di trattamenti è stato 22.4 nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 23.4 nel gruppo bevacizumab somministrato mensilmente, 12.6 nel gruppo ranibizumab al bisogno e 14.1 in quello bevacizumab al bisogno. Quando si confrontano a due anni i due regimi di trattamento, il miglioramento dell'acuità visiva è risultato superiore nei pazienti sottoposti al trattamento mensile rispetto a quello al bisogno, con una differenza di 2.4 lettere. La superiorità del regime mensile rispetto all'individualizzato viene ribadita anche dallo studio IVAN.

Un primo messaggio che si può ricavare da questi dati è che se si decide di applicare un regime individualizzato si può ridurre il numero di trattamenti di circa 4-5 iniezioni all'anno. Per ottenere buoni risultati è però fondamentale visitare i pazienti con frequenza mensile ed essere piuttosto aggressivi nei criteri di ritrattamento (anche una minima presenza di fluido intraretinico, sottoretinico e sub-EPR deve essere trattata). È interessante inoltre notare come i pazienti che dopo i primi 12 mesi di trattamento mensile vengano riassegnati a trattamento individualizzato manifestino una riduzione dell'acuità visiva a 24 mesi che li riallinea ai pazienti trattati al bisogno fin dall'inizio dello studio. Un'altra indicazione utile che si può evincere da questi risultati è che l'oculista che decide di somministrare bevacizumab con un regime individualizzato deve essere pronto a somministrare circa un trattamento in più all'anno per ottenere risultati non inferiori a ranibizumab.

Sicurezza Sistemica

Nello studio CATT la percentuale di pazienti con eventi avversi sistemici severi è stata del 32% per i gruppi di pazienti trattati con ranibizumab e del 40% per i gruppi di pazienti trattati con bevacizumab ($p=0.004$). A due anni, su 1185 arruolati, 68 pazienti (5.7%) sono deceduti: 32 su 599 pazienti (5.3%) trattati con ranibizumab, 36 su 286 pazienti (6.1%) esposti a bevacizumab ($p=0.62$). La percentuale di pazienti con eventi arteriotrombotici si è rivelata simile nei due gruppi di trattamento (4.7% per i gruppi sottoposti a ranibizumab e 5.0% per quelli esposti a bevacizumab) ($p=0.89$). La percentuale di pazienti con disturbi gastrointestinali è risultata pari a 1.8% nei pazienti trattati con ranibizumab e pari a 4.8% in quelli sottoposti a bevacizumab ($p=0.005$). Nello studio IVAN uno o più eventi avversi sistemici seri sono stati registrati in 30 pazienti (9.6%) del gruppo a cui è stato iniettato ranibizumab e in 37 pazienti (12.5%) del gruppo a cui è stato somministrato bevacizumab ($p=0.25$).

Sebbene entrambi gli studi non siano stati disegnati per rilevare differenze nell'incidenza degli eventi avversi severi, sono stati riportati alcuni segnali di possibili problemi di sicurezza con bevacizumab. Nello studio CATT, infatti, i pazienti trattati con bevacizumab hanno un 30% di rischio in più di eventi avversi severi. Una approfondita analisi dei risultati dello studio IVAN ha confermato tale dato. In questo studio infatti si è rilevato un aumento del 25% di eventi avversi sistemici seri con l'utilizzo di bevacizumab rispetto a ranibizumab. La differenza maggiore tra i due farmaci è stata riscontrata nell'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali. Un dato molto interessante ci viene dallo studio IVAN in cui gli autori hanno misurato i livelli sierici di VEGF dopo il trattamento e si sono accorti che mentre ranibizumab non li modifica, bevacizumab li dimezza. Pertanto sia l'oculista che il paziente devono essere consci che la somministrazione intravitreale di bevacizumab comporta degli effetti anche a livello sistemico che possono tradursi in un'aumentata incidenza di eventi avversi. Queste preoccupazioni rispetto alla sicurezza sistemica dell'utilizzo del bevacizumab per via intravitreale erano peraltro già emerse in due analisi retrospettive del database Medicare su 41,000 (Curtis et al)³ e 78,000 (Gower et al)⁴ pazienti. Il primo studio ci riporta un rischio aumentato di stroke del 28% e di mortalità del 16% nei pazienti sottoposti a trattamento con bevacizumab rispetto a ranibizumab. Nel secondo studio il rischio di stroke emorragico aumenta del 57% e la mortalità dell'11% nei pazienti a cui è stato somministrato bevacizumab rispetto a ranibizumab.