

Revisione Sistemática Sicurezza Bevacizumab verso Ranibizumab

Sintesi dei dati preliminari*

Introduzione

Nel mondo ci sono circa 40 milioni di persone cieche e più di 250 milioni di persone hanno gravi problemi alla vista. La terza malattia causa mondiale di cecità, dopo cataratta e glaucoma, è la degenerazione maculare legata all'età (in inglese AMD). Questa malattia colpisce soprattutto le persone anziane ed è caratterizzata da una lesione nella macula, la porzione centrale della retina. La lesione di questa parte impedisce all'occhio di convertire la luce in messaggi elettrici e di inviarli al cervello. La conseguenza è che la persona affetta da tale patologia va incontro ad una perdita progressiva della vista tale da compromettere le attività quotidiane. Le iniezioni nell'occhio di alcuni farmaci contenenti fattori anti-crescita endoteliale (anti-VEGF) hanno un ruolo centrale nella terapia dell'AMD, rallentando la perdita della vista. Quelli più spesso somministrati sono l'Avastin® (bevacizumab) e il Lucentis® (ranibizumab), e questi farmaci sono al centro di una controversia a livello medico e di politica sanitaria.

Perché è stato fatto questo studio?

Pur essendo farmaci molto simili l'Avastin® è registrato per essere utilizzato in alcuni tumori, mentre il farmaco approvato per il trattamento dell'AMD è il Lucentis®. L'Avastin® è utilizzato in molti paesi nel trattamento dell'AMD perché è dotato di un'efficacia analoga a quella di Lucentis®, ma ha un costo molto inferiore. E' importante sottolineare che l'Avastin quando utilizzato nei trattamenti oncologici e somministrato per via sistemica è associato allo sviluppo di effetti avversi, anche gravi, soprattutto per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, tra i quali ipertensione, eventi aterotrombotici, infarti e ictus. Per questo motivo diventa rilevante valutare se il farmaco Avastin quando somministrato nell'occhio, anche se ad una dose molto inferiore rispetto a quella utilizzata in oncologia (pari circa ad un settantesimo della dose utilizzata in oncologia) può portare a eventi avversi sistemici anche nei pazienti con AMD. Alcuni esperti hanno postulato che i due farmaci differiscono per quanto riguarda la sicurezza sulla base principalmente dei risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato americano (conosciuto come studio CATT) che ha messo in luce una possibile differenza a livello del numero totale di eventi avversi gravi a sfavore di Avastin®. Tuttavia, altri studi successivi al CATT, tra cui alcuni grandi studi europei, non hanno riscontrato questa differenza. Per affrontare l'incertezza su quale dei due farmaci è associato ad un numero maggiore di eventi sistemici (SSAEs) e mortalità nei pazienti affetti da AMD è stata condotta una revisione sistemática e meta-analisi della letteratura basata su studi randomizzati controllati che ha utilizzato criteri predefiniti per l'identificazione, la valutazione degli studi randomizzati controllati effettuati sull'argomento e per la sintesi dei risultati.

Che cosa hanno fatto i ricercatori e cosa hanno trovato?

E' stato costituito un gruppo internazionale di ricercatori, che comprende ricercatori dei gruppi Cochrane che si occupano delle malattie dell'occhio, esperti in campo farmacologico, di metodo e di salute pubblica, oltre a alcuni degli autori degli studi clinici randomizzati e controllati principali (CATT, IVAN, GEFAL). E' stata condotta una ricerca approfondita e estensiva per ritrovare tutti gli studi randomizzati e controllati, sia pubblicati in banche dati biomediche, sia contattando gli autori degli studi per chiedere loro se fossero a conoscenza di altri studi. Ne hanno identificati otto, sei pubblicati e due studi i cui risultati sono stati presentati solo a convegni. Da ogni studio è stata estratta la stima dell'associazione tra farmaco e evento avverso grave e mortalità, chiamata tecnicamente 'dimensione dell'effetto'. La dimensione dell'effetto misura quanto è grande la differenza tra due gruppi - qui, la differenza nei rischi di morte e di eventi avversi gravi tra i pazienti trattati con Avastin® e Lucentis®. E' stato quindi utilizzato un metodo statistico chiamato "modellazione per effetti casuali" per calcolare la dimensione dell'effetto media tra tutti gli studi espressi come rischio relativo (RR), ovvero il rapporto tra il rischio dell'evento che si verifica nel gruppo Avastin® e quello che si verifica nel gruppo Lucentis®. I risultati qui riportati sono dati preliminari. Nonostante la grande variabilità dei risultati, il RR medio è di 1.11 per la mortalità e di 1.05 per gli eventi avversi gravi. Questi valori sono prossimi al valore 1, che indica la perfetta equivalenza tra i due gruppi. Anche gli intervalli di confidenza, ovvero gli intervalli che forniscono informazioni sulla precisione di queste stime, comprendono sempre il valore 1.

Che cosa suggeriscono questi risultati?

I dati suggeriscono che non ci sono prove che il Lucentis® sia più sicuro di Avastin® se si considerano tutte le informazioni disponibili da studi clinici randomizzati e controllati. Tuttavia, alcune limitazioni nelle analisi devono essere tenute in considerazione: le definizioni di eventi avversi gravi sono molto eterogenee; alcuni eventi avversi sono rari; in alcuni studi la segnalazione degli eventi avversi gravi potrebbe non essere ottimale; i dati di alcuni studi possono non essere stati pubblicati.

Responsabili della ricerca

Roberto D'Amico, Centro *Cochrane* Italiano, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
Lorenzo Moja, Università degli Studi di Milano
Gianni Virgili, Gruppo *Cochrane Eyes and Vision*, Università degli Studi di Firenze

roberto.damico@unimore.it
lorenzo.moja@unimi.it
gianni.virgili@unifi.it

*Questa è una revisione sistemática commissionata dal Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia Romagna al Centro Cochrane Italiano ed è condotta con la metodologia Cochrane. I dati sono preliminari e non sono stati ancora pubblicati.