



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



PIER LUIGI CANONICO
Presidente

FRANCESCO ROSSI
Presidente eletto

EMILIO CLEMENTI
SALVATORE CUZZOCREA
ROMANO DANESI
PATRIZIA HRELIA
GIOVAN BATTISTA LEPROUX
MARIANGELA SERRA
Consiglieri

LIBERATO BERRINO
Segretario

CARLO RICCARDI
Past President

Posizione della Società Italiana di Farmacologia sull'utilizzazione intraoculare del bevacizumab

La Società Italiana di Farmacologia (SIF), su input dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), esprime il proprio parere in merito alla discussione riguardante l'appropriatezza dell'uso intraoculare del bevacizumab (Avastin®), allo scopo di chiarire, secondo il suo punto di vista, gli elementi farmacologici e regolatori della questione. La SIF, infatti, è una Società scientifica caratterizzata da interessi e competenze in molteplici campi della farmacologia, che vanno dagli aspetti più prettamente di ricerca, a tematiche di appropriatezza, farmacoutilizzazione e farmacovigilanza, fino ad aspetti di tipo regolatorio e di accesso al mercato dei farmaci.

La problematica in oggetto è relativa all'appropriatezza dell'uso oculare del bevacizumab (Avastin®). Essa riguarda principalmente due aspetti: la presenza in Italia di una norma (la legge n. 94 del 1998), che vieta l'uso *off-label* di un farmaco per l'indicazione registrata di un altro medicinale disponibile in commercio, e la modifica, introdotta dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), nella scheda tecnica dell'Avastin® relativamente alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico, quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, in seguito all'uso intravitreale di inibitori del VEGF (1, 2).

Da un punto di vista prettamente farmacologico vale la pena di ricordare che bevacizumab (Avastin®) e ranibizumab (Lucentis®), pur riconoscendo lo stesso bersaglio molecolare, ovvero le isoforme biologicamente attive del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari di tipo A (VEGF-A), sono molecole diverse da un punto di vista strutturale e farmacologico. Bevacizumab (Avastin®) è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese; ranibizumab (Lucentis®) è, invece, costituito unicamente dal frammento

Sede del Presidente: Dip. Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche – Facoltà di Farmacia – Università del Piemonte Orientale – Via Bovio, 6 – 28100 Novara, Italia – Tel. +39 0321 375805/701 – Fax +39 0321 375821 – E-mail: canonico@pharm.unipmn.it

Sede del Presidente eletto: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 56658977/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: francesco.rossi@unina2.it

Sede del Segretario: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665890/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: liberato.berirno@unina2.it

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – Viale Abruzzi 32 – 20131 Milano, Italia – Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 29520179/700590939 – E-mail: sifcese@comm2000.it – sif.farmacologia@segr.it

Indirizzo Internet: sifweb.org



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

PIER LUIGI CANONICO
Presidente

FRANCESCO ROSSI
Presidente eletto

EMILIO CLEMENTI
SALVATORE CUZZOCREA
ROMANO DANESI
PATRIZIA HRELIA
GIOVAN BATTISTA LEPROUX
MARIANGELA SERRA
Consiglieri

LIBERATO BERRINO
Segretario

CARLO RICCARDI
Past President

Fab dell'anticorpo monoclonale umanizzato (ovvero da quella porzione dell'anticorpo che contiene il sito di legame antigenico) prodotto in cellule di *Escherichia coli* ed è, inoltre, caratterizzato da una maggiore affinità nei confronti del VEGF-A rispetto al bevacizumab stesso (3). Pertanto, bevacizumab e ranibizumab condividono lo stesso target, al quale però si legano con una diversa affinità di legame. Inoltre, i due farmaci presentano differenze nella dimensione (peso molecolare del bevacizumab 149 KDa; del ranibizumab 48,39 KDa), nello stato di glicosilazione (modifica traslazionale presente nel bevacizumab, ma assente nel ranibizumab), nella presenza o meno della porzione Fc, che possono condizionare i profili farmacocinetici delle due molecole e possono tradursi in differenze clinicamente significative (4, 5).

Ad esempio, studi sperimentali hanno dimostrato che il bevacizumab penetra a livello sistemico dopo somministrazione intravitale nel coniglio (6) e, nell'uomo, si osserva una riduzione delle concentrazioni circolanti di VEGF-A (7). Nel caso del ranibizumab non è stata dimostrato né un assorbimento sistemico, né una riduzione del VEGF circolante nelle stesse condizioni sperimentali. Un'altra differenza riguarda la dose dei due farmaci utilizzata in terapia: il bevacizumab (Avastin®) è somministrato per via intravitale alla dose di 1,25 mg/0,05 ml, mentre il ranibizumab (Lucentis®) alla dose pari quasi ad un terzo della precedente, di 0,5 mg/0,05 ml (8).

Per quanto riguarda il loro confezionamento, Lucentis® è costituito da un flacone contenente 0,23 ml di soluzione di farmaco da usare una volta sola; Avastin®, invece, è commercializzato come flacone contenente 4 ml di soluzione di farmaco; pertanto, il medico che esegue l'iniezione deve ricorrere ad una procedura che potenzialmente potrebbe essere soggetta a più rischi di contaminazione (1, 8).

Sede del Presidente: Dip. Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche – Facoltà di Farmacia – Università del Piemonte Orientale – Via Bovio, 6 – 28100 Novara, Italia – Tel. +39 0321 375805/701 – Fax +39 0321 375821 – E-mail: canonico@pharm.unipmn.it

Sede del Presidente eletto: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 56658977/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: francesco.rossi@unina2.it

Sede del Segretario: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665890/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: liberato.berirno@unina2.it

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – Viale Abruzzi 32 – 20131 Milano, Italia – Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 29520179/700590939 – E-mail: sifcese@comm2000.it – sif.farmacologia@segr.it

Indirizzo Internet: sifweb.org



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

PIER LUIGI CANONICO
Presidente

FRANCESCO ROSSI
Presidente eletto

EMILIO CLEMENTI
SALVATORE CUZZOCREA
ROMANO DANESI
PATRIZIA HRELIA
GIOVAN BATTISTA LEPROUX
MARIANGELA SERRA
Consiglieri

LIBERATO BERRINO
Segretario

CARLO RICCARDI
Past President

Ai fini della precisa definizione del rapporto beneficio/rischio dei due farmaci, bisogna ricordare che lo studio più importante e più numeroso presente in letteratura (CATT) dimostra che l'effetto clinico dei due farmaci è sovrapponibile, ma il profilo di sicurezza è in parte differente (9, 10). Vi sono diversi studi che hanno confrontato i due farmaci (*head-to-head*) sia in termini di efficacia che di sicurezza con risultati non sempre concordanti (11-13; si veda, inoltre, al riguardo anche la *Patient Safety Letter, Belfast Health and Social Care Trust, August 2012*). Chiaramente più importanti appaiono i dati di farmacovigilanza disponibili su tali farmaci nelle specifiche indicazioni che, verosimilmente, sono in possesso delle specifiche Agenzie, che sono obbligate a tenerne conto. L'aspetto in ogni caso più rilevante a nostro riguardo, anche se si volesse considerare equivalente il rapporto beneficio/rischio dei due farmaci, è quello legislativo: il bevacizumab (Avastin®) non è utilizzabile per le stesse indicazioni del ranibizumab (Lucentis®) in virtù, come si è detto, della legge n. 94 del 1998 che vieta l'uso *off-label* di un farmaco per l'indicazione registrata di un altro medicinale disponibile in commercio. Inoltre, le modifiche e le integrazioni apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Avastin®, da parte del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA, che riguardano la descrizione di segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico, hanno indotto l'AIFA a disporre la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® anche dalla lista ex legge n. 648 del 1996. In questo caso, l'AIFA ha agito allo scopo evidente di tutelare la salute del cittadino, antepoendo questa a questioni di natura puramente economica.

Bisogna, infine, ricordare che, a livello legislativo, la definizione di equivalenza terapeutica è demandata esclusivamente all'AIFA. Proprio in quest'ottica, inoltre, la SIF ritiene di poter affermare che, indipendentemente dalla questione in oggetto, è importante sottolineare che il ruolo della valutazione e del controllo dei farmaci in Italia è assegnato istituzionalmente

Sede del Presidente: Dip. Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche – Facoltà di Farmacia – Università del Piemonte Orientale – Via Bovio, 6 – 28100 Novara, Italia – Tel. +39 0321 375805/701 – Fax +39 0321 375821 – E-mail: canonico@pharm.unipmn.it

Sede del Presidente eletto: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 56658977/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: francesco.rossi@unina2.it

Sede del Segretario: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665890/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: liberato.berirno@unina2.it

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – Viale Abruzzi 32 – 20131 Milano, Italia – Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 29520179/700590939 – E-mail: sifcese@comm2000.it – sif.farmacologia@segr.it

Indirizzo Internet: sifweb.org



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



PIER LUIGI CANONICO
Presidente

FRANCESCO ROSSI
Presidente eletto

EMILIO CLEMENTI
SALVATORE CUZZOCREA
ROMANO DANESI
PATRIZIA HRELIA
GIOVAN BATTISTA LEPROUX
MARIANGELA SERRA
Consiglieri

LIBERATO BERRINO
Segretario

CARLO RICCARDI
Past President

all'AIFA.

Infine, come Società scientifica, la SIF si augura che qualsivoglia contenzioso riguardante i farmaci possa rientrare in una dialettica cooperativa e costruttiva volta al superamento, nel rispetto delle specifiche prerogative, di eventuali divergenze di valutazione e di visione della problematica.

Bibliografia essenziale

1. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito web:
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
2. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Avastin Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponibile sul sito web:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf.
3. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun; 15 (2): 171-85.
4. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26: 859-70.
5. Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis*. 2009; 15: 2803-12.
6. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007 Dec; 114 (12): 2179-82.

Sede del Presidente: Dip. Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche – Facoltà di Farmacia – Università del Piemonte Orientale – Via Bovio, 6 – 28100 Novara, Italia – Tel. +39 0321 375805/701 – Fax +39 0321 375821 – E-mail: canonico@pharm.unipmn.it

Sede del Presidente eletto: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665897/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: francesco.rossi@unina2.it

Sede del Segretario: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665890/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: liberato.berirno@unina2.it

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – Viale Abruzzi 32 – 20131 Milano, Italia – Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 29520179/700590939 – E-mail: sifcese@comm2000.it – sif.farmacologia@segr.it

Indirizzo Internet: sifweb.org



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

PIER LUIGI CANONICO
Presidente

FRANCESCO ROSSI
Presidente eletto

EMILIO CLEMENTI
SALVATORE CUZZOCREA
ROMANO DANESI
PATRIZIA HRELIA
GIOVAN BATTISTA LEPROUX
MARIANGELA SERRA
Consiglieri

LIBERATO BERRINO
Segretario

CARLO RICCARDI
Past President

7. Qian J, Lu Q, Tao Y, Jiang YR. Vitreous and plasma concentrations of apelin and vascular endothelial growth factor after intravitreal bevacizumab in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2011 Jan; 31 (1): 161-8.

8. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sitoweb:

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.

9. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19; 364 (20): 1897-908.

10. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL.

Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1388-98.

11. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399-411.

12. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59: 191-6.

13. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, Houranieh A, Feinberg EB. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2011; 24: 1708-15.

Sede del Presidente: Dip. Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche – Facoltà di Farmacia – Università del Piemonte Orientale – Via Bovio, 6 – 28100 Novara, Italia – Tel. +39 0321 375805/701 – Fax +39 0321 375821 – E-mail: canonico@pharm.unipmn.it

Sede del Presidente eletto: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665897/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: francesco.rossi@unina2.it

Sede del Segretario: Dip. di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia – Seconda Università di Napoli – Via De Crescchio, 7 – 80138 Napoli, Italia – Tel. +39 081 5665890/6471/7603 – Fax +39 081 5667503 – E-mail: liberato.berirno@unina2.it

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – Viale Abruzzi 32 – 20131 Milano, Italia – Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 29520179/700590939 – E-mail: sifcese@comm2000.it – sif.farmacologia@segr.it

Indirizzo Internet: sifweb.org