



AIFA: precisazioni regolatorie su Avastin e Lucentis

In relazione alla decisione dell'Antitrust di applicare una sanzione pecuniaria alle aziende facenti capo rispettivamente ai gruppi Novartis e Roche sulla base dell'esistenza di un accordo restrittivo della libera concorrenza riguardante i farmaci *Avastin* e *Lucentis*, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ribadisce che la tutela della salute e la corretta informazione per tutti i cittadini costituiscono da sempre il suo obiettivo primario e intende pertanto fornire una ricostruzione trasparente della vicenda dal punto di vista regolatorio.

L'Agenzia è quotidianamente impegnata a garantire che i farmaci disponibili sul mercato abbiano comprovata efficacia, qualità e sicurezza e che i cittadini possano accedervi regolarmente e in modo rapido, indipendentemente dai costi economici; a questo scopo vigila costantemente affinché i principi posti a garanzia del sistema regolatorio vengano rispettati, in maniera conforme alle normative nazionale ed europee, cui l'AIFA si attiene.

Riguardo all'impiego di *Avastin* e *Lucentis* nella degenerazione maculare senile, si ricorda che l'uso off-label (ovvero per una indicazione terapeutica non autorizzata) di Avastin era stato già limitato in modo considerevole da alcune sentenze del Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio a seguito dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali con indicazioni approvate, in applicazione dell'art. 1, comma 4, della legge n. 648/1996 secondo cui *"qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ..., i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in*

apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa”.

Inoltre, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell’AIFA decise, nel dicembre del 2012, di escludere *Avastin* per l’uso intravitreale *off-label* (ovvero per indicazione non autorizzata) dalla lista dei farmaci erogabili a carico del SSN secondo la L. 648/96, basandosi sui rischi di sicurezza del medicinale richiamati da EMA e dalla concomitante presenza di un farmaco (*Lucentis*) specificamente studiato e registrato per l’uso intravitreale.

Allo stesso tempo, al fine di vigilare sui costi per il Servizio Sanitario Nazionale e riconoscendo una possibile sovrastima del valore proposto dall’Azienda Novartis per il proprio farmaco *Lucentis*, l’Agenzia ha condotto un’intensa attività negoziale per abbattere il prezzo dello stesso dagli originali 1800 Euro (negoziati nel 2007) al prezzo attuale che, al netto degli sconti per il SSN arriva ben al di sotto dei 700 Euro.

Oggi il prezzo del farmaco *Lucentis* in Italia risulta essere il più basso in tutta Europa.

Country	Product name	PR EX Factory
Belgium	lucentis 10 mg/ml	€ 914,80
Cyprus	lucentis sol for inj 10mg/ml	€ 973,88
Czech Republic	lucentis 10 mg/ml	€ 793,34
Denmark	lucentis 10 mg/ml inj.væske. opløsning	€ 948,18
France	lucentis 10 mg/ml (ranibizumab)	€ 789,50
Greece	lucentis 10mg/ml bt x 1 vial	€ 871,07
Hungary	lucentis 10 mg/ml oldatos injekció	€ 835,16
Slovakia	lucentis	€ 822,36
Slovenia	lucentis 10 mg/ml raztopina za injiciranje	€ 789,39
Slovenia	lucentis 10mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	€ 789,39
Spain	lucentis 10 mg/ml solucion inyectable. 1 vial de 0.23 ml	€ 857,21
Sweden	lucentis® 10 mg/ml injektionsvätska. lösning	€ 986,16
Sweden	lucentis® 10 mg/ml injektionsvätska. lösning	€ 987,57

Relativamente al trattamento del glaucoma neovascolare va nuovamente ribadito che *Bevacizumab (Avastin)* e *ranibizumab (Lucentis)* sono due molecole simili come meccanismo

d'azione (*i.e.* inibiscono il fattore di crescita vascolare VEGF) ma non identiche tra loro né da un punto di vista farmacologico, né strutturale perché *Avastin* è un anticorpo intero, mentre *Lucentis* ne è un frammento anticorpale, che ha emivita più breve e rimane in circolo meno tempo (2 ore contro circa 20 giorni). Attualmente non sono ancora stati effettuati studi di farmacocinetica o farmacodinamica su *Avastin* nell'uso intravitreale, necessari per soddisfare gli standard di registrazione, così come - pur esistendo una pratica clinica *off-label* - non sono mai stati effettuati studi per determinare la dose ottimale e il protocollo di trattamento di *Avastin* per uso oftalmologico.

Come già richiamato, il 30 agosto 2012 il Comitato dei Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) aveva modificato il profilo beneficio/rischio di *Avastin* e aggiornato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, indicando che il medicinale non era stato formulato per uso intravitreale e facendo riferimento alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico, quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi. Trattandosi di un farmaco autorizzato con procedura centralizzata, l'AIFA ha confermato la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di *Avastin* dalla lista dei farmaci erogabili a carico del SSN, prevista dalla L. 648/96.

Con l'unico fine di salvaguardare la tutela del paziente, quindi, l'Agenzia, previa acquisizione del parere della CTS, ha immediatamente inviato una comunicazione a tutti i medici, raccomandando di valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio per ogni utilizzo del farmaco, anche informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale.

Inoltre, l'Agenzia ha previsto che, in casi specifici, potesse essere utilizzato l'*Avastin* per uso intravitreale qualora un medico ospedaliero ne giudicasse indispensabile l'utilizzo a salvaguardia della salute del paziente già in cura, anche in relazione alla valutazione dei rischi connessi alla sospensione di un trattamento già iniziato. A tale impiego il medico avrebbe potuto far ricorso (ai sensi della legge n. 94/1998 - c.d. Legge Di Bella), assumendone l'esclusiva responsabilità e previa acquisizione del consenso del paziente, preventivamente informato dallo stesso medico che l'utilizzo del farmaco non rientrava tra le indicazioni e le modalità di somministrazione autorizzate dalla competente autorità regolatoria.

Dopo la riunione della CTS del 26 e 27 settembre 2012, l'Agenzia ha invitato le Regioni a trasmettere i dati di follow up dei pazienti trattati con *Avastin* per uso oftalmico, nel contesto della

L. 648/1996 e in ottemperanza alla nuova direttiva europea sulla Farmacovigilanza, che impone l'attività di farmacovigilanza anche per i farmaci utilizzati per indicazioni non approvate. Alla richiesta di AIFA di valutare e segnalare immediatamente i potenziali effetti avversi dell'uso intravitreale hanno risposto quasi tutte le Regioni (ad esclusione della Valle d'Aosta) ma, su un totale di 44.071 pazienti trattati, sono state fornite informazioni relative a solo 34 reazioni avverse (0,08%) inspiegabilmente più basse delle percentuali di altri Paesi di riferimento (quali ad esempio USA, Giappone, Germania, Inghilterra, Olanda e Canada), e alla numerosità di reazioni previste per qualsiasi farmaco.

Ciò fa supporre che la farmacovigilanza degli impieghi *off-label*, che dovrebbero essere più attentamente valutati rispetto agli usi *in-label*, sia invece più esposta al fenomeno della sottosegnalazione, probabilmente dovuto al fatto che nel caso di uso *off-label*, la responsabilità di eventuali eventi avversi ricade totalmente a carico del medico prescrittore, che quindi tende ad evitare le segnalazioni.

Analizzando in dettaglio il dato regionale si è osservato che tutte le Regioni, eccetto le Marche (di cui è stato fornito il dato di un singolo paziente), utilizzano *Avastin*. Inoltre, a esclusione di 5 Regioni (Puglia, Basilicata, PA Trento, Abruzzo e Marche) il trattamento maggiormente usato è *Avastin* e nello specifico le Regioni che lo usano maggiormente sono, in ordine decrescente di numerosità di pazienti, il Piemonte (67% rispetto al totale dei pazienti trattati a livello regionale), il Lazio (75%), la Sicilia (66%), la Campania (82%), l'Emilia Romagna (64%), la Sardegna (80%), la Liguria (69%), la PA Bolzano (74%) e l'Abruzzo (91%).

È emerso, dunque, un quadro di preoccupante incertezza legato alla evidente difficoltà nel raccogliere i dati di sicurezza relativi a queste molecole nell'uso oculare. Quindi a fronte delle raccomandazioni restrittive da parte dell'EMA ed in mancanza di studi comparativi adeguati, l'AIFA non ha potuto fare altro che ribadire la posizione di massima cautela finalizzata all'esclusiva tutela della salute dei pazienti.

In questa occasione si ritiene opportuno ribadire l'importanza che anche le aziende farmaceutiche seguano sempre un codice di condotta etico e rispettino le norme poste a garanzia del sistema regolatorio. La mancata aderenza a norme di comportamento etico e i conflitti ideologici che stanno dietro la partecipazione ad un eventuale cartello sono infatti gravi, tanto quanto quelli economici. A tal proposito, è utile ricordare che nell'ottobre del 2012 l'EMA ha avviato una

procedura di infrazione per indagare la presunta non conformità di Roche rispetto agli obblighi di farmacovigilanza.

Le decisioni adottate dall’Agenzia Italiana del Farmaco scaturiscono sempre dalla consapevolezza che, imprescindibile dovere di un Ente regolatorio, come AIFA, sia la tutela della salute dei pazienti attraverso la promozione di un uso sicuro e appropriato dei farmaci. In presenza di dubbi sulla consistenza dei dati di rischio/beneficio, l’azione dell’Agenzia è stata, e sempre sarà, volta ad assicurare responsabilmente la difesa della salute del cittadino poiché i parametri di risparmio economico non possono prevalere sulle valutazioni di sicurezza dei farmaci.

L’Agenzia si augura, quindi, che in futuro situazioni simili possano essere superate da apposite disposizioni normative, al fine di contrastare gli accordi illeciti commerciali e normare l’utilizzo *off-label* dei farmaci, tuttora privo a livello internazionale di riferimenti comuni sotto il profilo regolamentare in presenza - ad esempio - di simili situazioni in cui una Azienda Farmaceutica non sia interessata a compiere studi registrativi per una o più indicazioni per un proprio prodotto, favorendo la concorrenza del mercato.

Al contempo, si ribadisce che l’attività di governo della spesa farmaceutica in capo all’Agenzia è stata, e sarà continuamente esercitata, garantendo al SSN prezzi adeguati al valore terapeutico medicinali e in linea con le capacità di spesa del nostro paese e ottenendo condizioni tra le più favorevoli nel rispetto delle possibilità fornite all’AIFA dalle attuali normative.

Pur essendo certa di aver chiarito la verità dei fatti dal punto di vista regolatorio, in considerazione di talune dichiarazioni effettuate nei propri confronti, l’AIFA agirà nelle sedi competenti per la tutela dei propri diritti nei confronti di chi ha collegato l’intesa collusiva tra due imprese farmaceutiche accertata dall’Antitrust che in sé non coinvolge la responsabilità dell’AIFA, né tale circostanza emerge dalla decisione dell’Autorità garante. L’AIFA, quale autorità regolatoria del farmaco, infatti, non ha né i poteri né gli strumenti in possesso dell’Antitrust per prevenire e contrastare i comportamenti da quest’ultima sanzionati. Né si comprende come si possa ricollegare direttamente il comportamento elusivo delle aziende con l’ipotesi di episodi di corruzione che possano coinvolgere - più o meno direttamente - l’Agenzia.

Nel frattempo da tutti gli attori sociali sarebbe auspicabile responsabilità e rispetto delle evidenze giuridiche. È per l’onore delle Istituzioni. Tutte. Anche di quelle da cui si dissente, legittimamente.