

SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-VEGF: ANALISI DEL SISTEMA DI SEGNALAZIONE SPONTANEA IN ITALIA

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni sono stati introdotti anticorpi monoclonali per il trattamento di una serie di patologie retiniche quali la forma neovascolare della degenerazione maculare senile e della miopia patologica, l'edema maculare secondario a retinopatia diabetica e le occlusioni vascolari retiniche (3). È indubbio che tali farmaci abbiano dato un contributo enorme nel trattamento di queste patologie, ne è un esempio la riduzione della cecità legale soprattutto causata dalla degenerazione maculare senile (3,4,5,6). Tuttavia gli studi clinici sia di registrazione (MARINA 7, ANCHOR 8, VIEW 9) che indipendenti (CATT 10,11, IVAN 12), hanno dimostrato la presenza di effetti collaterali sistemici inaspettati.

VEGF

Il VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) è il più potente mediatore dell'angiogenesi e la sovraespressione del VEGF è indotta dall'ipossia (2). Nell'uomo sono state isolate diverse isoforme di VEGF che hanno rispettivamente 121, 145, 165, 189, 206 aminoacidi. L'isoforma principale che stimola la neovascolarizzazione oculare patologica retinica è la 165. Il VEGF165 esercita effetti proangiogenetici, determinando vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, ed effetti mitogeni sulle cellule endoteliali (2). L'attivazione della via del recettore VEGF innesca una serie di processi di segnalazione che promuovono la crescita, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali dalla vascolarizzazione preesistente (2). In situazioni patologiche, il VEGF gioca un ruolo importante nell'angiogenesi tumorale e nella perdita vascolare associata alla forma essudativa della degenerazione maculare legata all'età (AMD umida), la principale causa di cecità negli anziani, che rappresenta il razionale per l'utilizzo inibitori di VEGF in quelle indicazioni (1, 13).

FARMACI ANTI-VEGF

In Italia e in altri paesi europei, i farmaci anti-VEGF specificamente approvati per il trattamento della AMD umida mediante somministrazione intravitreale sono: ranibizumab [5], pegaptanib [6] e, più recentemente, aflibercept (1,2,3). Ranibizumab e aflibercept sono indicati anche per altre patologie retiniche quali l'edema

maculare diabetico (DME), l'edema maculare secondario all'occlusione della vena retinica (RVO) (RVO centrale o centrale) e la neovascolarizzazione coroideale (CNV) secondaria alla miopia patologica (PM) (1, 2). Un quarto farmaco, il bevacizumab, è stato introdotto sul mercato nel 2005 come terapia per il cancro (1), ed è ampiamente usato *off-label* per trattare la AMD umida.

- Il **Pegaptanib** è un aptamero (frammento di RNA sintetico) che si lega all'isoforma 165 del VEGF, inibendone gli effetti sulla neovascolarizzazione e sulla permeabilità vasale. È stata la prima terapia anti-VEGF ad essere approvata per la somministrazione intravitreale. I dati sulla sicurezza del Pegaptanib a livello oculare e generale sono rassicuranti. È un farmaco on label e rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per la Degenerazione Maculare Neovascolare legata all'età.

- Il **Ranibizumab** è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante in grado di legarsi ed inibire tutte le isoforme attive di VEGF. Sviluppato specificamente per uso oftalmico, garantisce, grazie ad una breve emivita e ad una rapida clearance sistemica, un buon profilo di sicurezza. È on label e rimborsabile dal SSN per la Degenerazione Maculare Neovascolare legata all'età.

- Il **Bevacizumab** è un anticorpo monoclonale anti-VEGF umanizzato (1). È N-glicosilato nella sua regione Fc (a differenza del ranibizumab), che contribuisce a prolungare l'emivita sistemica e facilita l'assorbimento sistemico quando somministrato per via endovenosa. La molecola presenta dimensioni maggiori rispetto al Ranibizumab: 149 KDa rispetto ai 4800 Da del Ranibizumab. Approvato dall'FDA, con somministrazione endovenosa, per il trattamento del carcinoma metastatico del colon retto, è usato con somministrazione intravitreale in modo off label per le patologie oculari. È rimborsabile dal SSN per la Degenerazione Maculare non legata all'età e per il Glaucoma Neovascolare.

- **Aflibercept** è una proteina di fusione ricombinante originariamente sviluppata per l'uso in oncologia che lega tutte le isoforme di VEGF-A, il VEGF-B e il fattore di crescita placentare, con un'affinità vincolante per il VEGF più forte rispetto a ranibizumab e bevacizumab.

SICUREZZA

Negli ultimi anni, la comunità scientifica ha spesso discusso il profilo di sicurezza dei farmaci anti-VEGF. Se usato in oncologia, il bevacizumab sembra essere associato ad un aumentato rischio di eventi avversi gravi. In particolare, una meta-analisi di studi randomizzati controllati (RCT) ha dimostrato che il trattamento con bevacizumab in pazienti con cancro può aumentare significativamente, di circa il 40%, il rischio di eventi tromboembolici arteriosi rispetto ai controlli (placebo o migliore terapia di supporto) (1). Non è chiaro se questo rischio sia anche associato alla somministrazione intravitreale di farmaci anti-VEGF (a dosi più basse) per il trattamento delle malattie della retina. Poiché il VEGF circolante protegge l'integrità dei vasi sanguigni in risposta all'ipossia, l'uso a lungo termine di farmaci anti-VEGF potrebbe teoricamente aumentare il rischio di una prolungata inibizione sistemica del VEGF, con possibili eventi avversi tromboembolici, tra cui infarto e ictus potenzialmente fatali. I risultati disponibili degli studi osservazionali sulla sicurezza sistemica dei farmaci anti-VEGF intravitreali sono contrastanti [13-16]. Poiché è probabile che l'uso a lungo termine di questi farmaci diventi sempre più diffuso, è urgente un'ulteriore e più approfondita esplorazione del profilo di sicurezza post-marketing dei farmaci anti-VEGF sia sistemici che intravitreali. Ad oggi, i dati pubblicati dai sistemi di segnalazione spontanea nazionali e internazionali sulla sicurezza dei farmaci anti-VEGF sono limitati (1). Eventi tromboembolici cardiaci o cerebrali, ipertensione arteriosa e perforazioni gastrointestinali sono i principali effetti collaterali descritti. Il numero non è certamente elevato ma proprio per questo i singoli studi clinici non sono dimensionati per verificare la vera incidenza (3).

Analisi delle Segnalazioni nello studio *Overview of the Safety of Anti-VEGF Drugs: Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System (2017)*

Lo studio pubblicato su *Drug Safety* (1) offre una visione complessiva dello stato dell'arte relativo alle ADRs correlate ai farmaci anti-VEGF, che sono state classificate in due gruppi principali in base all'indicazione di utilizzo: (1) impostazione oftalmologica, incluse ADRs in cui i farmaci anti-VEGF sono stati somministrati per via intravitreale per il trattamento delle malattie retiniche; (2) impostazione oncologica, compresi i casi in cui i farmaci sono stati somministrati per via endovenosa per il trattamento del cancro.

In totale, sono state prese in considerazione 267.924 segnalazioni di ADRs presenti nel database italiano e raccolte dal gennaio 2005 fino a febbraio 2016.

- 2173 (87,9%) e 299 (12,1%) segnalazioni di ADRs sono state attribuite a farmaci anti-VEGF utilizzati in ambiente oncologico e oftalmologico, rispettivamente.

- Bevacizumab è stato il farmaco sospetto in 2148 casi (86,7%), ranibizumab in 187 casi (7,5%), aflibercept in 139 casi (5,6%) e pegaptanib in 4 casi (0,2%).
- La maggior parte delle segnalazioni di ADRs in ambito oncologico ha riguardato il trattamento del cancro del colon-retto (67%) e del cancro al seno (16%), mentre l'indicazione terapeutica più comune tra le malattie retiniche è stata la AMD umida (54%).
- Più del 70% di i pazienti che hanno assunto i farmaci intravitreali anti-VEGF avevano un'età di 70 anni.

Complessivamente, il 37% delle ADRs da anti-VEGF sono state gravi, nello specifico 49 (5,3%) casi fatali, di cui 6 in oftalmologia e 43 in oncologia. Nessuna differenza significativa nella frequenza di ADRs gravi è stata riportata tra singoli farmaci anti-VEGF intravitreali. Le ADRs sono state segnalate più frequentemente dai medici ospedalieri in entrambi i contesti. I farmacisti sono stati più frequentemente coinvolti nella segnalazione di ADRs in pazienti con cancro rispetto ai pazienti con malattie retiniche (9,5 vs 2,0%), mentre i medici specialisti hanno riportato il 12,4% delle ADRs in oftalmologia rispetto al 5,0% nel setting oncologico. Medici di medicina generale, infermieri, altri professionisti della salute (ad esempio studenti post-laurea, medici generici, monitor clinici) ed i pazienti hanno contribuito con un numero molto basso di segnalazioni di ADRs, indipendentemente dall'indicazione dell'uso.

In termini di **outcomes**, quasi i due terzi dei pazienti che hanno sperimentato ADRs non hanno riportato sequele, mentre 104 pazienti (4,2%) hanno avuto sequele e 203 pazienti (8,2%) hanno presentato problemi permanenti. Oltre ai 49 decessi descritti nei reports, sono stati registrati altri 8 casi fatali durante il follow-up (casi mortali totali 57; 2,3%). Un'alta percentuale di segnalazioni ha riguardato reazioni sistemiche (n = 208; 67,8%), in particolare, 140 (74,9%) segnalazioni da ranibizumab e 56 (56,6%) da bevacizumab ad uso intravitreale. Tra le *ADRs sistemiche*, le più comuni sono state la mancata efficacia (22,5% per ranibizumab, 13,1% per bevacizumab, 13,3% per aflibercept), l'ischemia cerebrale (12,3% per ranibizumab, 7,1% per bevacizumab), l'infarto del miocardio (8,0% per ranibizumab, 6,1% per bevacizumab) e l'ipertensione (2,1% per ranibizumab, 2,0% per bevacizumab, 20,0% per aflibercept). Di particolare interesse sono stati 7 casi (3,7%) di attacco ischemico transitorio riportato solo per ranibizumab. Gli **eventi avversi oculari** riportati più frequentemente sono stati endoftalmite (8,6% per ranibizumab, 18,2% per bevacizumab), vitrite (1,6% per ranibizumab, 6,1% per bevacizumab) ed emorragia retinica (1,6% per ranibizumab, 3,0% per bevacizumab, 6,7% per aflibercept). Analizzando il tempo di latenza tra l'inizio del trattamento con farmaci anti-VEGF intravitreali e insorgenza di ADRs l'attacco ischemico transitorio, l'ischemia cerebrale e l'infarto del miocardio si sono verificati dopo un tempo mediano di 38 giorni (IQR 9-149,5), 84 giorni (IQR 23,5-307,5) e 118 giorni (IQR 64-370), rispettivamente. La latenza mediana dell'endoftalmite è stata di 3 giorni (IQR 2-5,5).

CONCLUSIONI

I farmaci anti-VEGF sono ampiamente utilizzati per il trattamento di diversi tumori e malattie retiniche. L'uso sistemico di farmaci anti-VEGF è stato associato ad un aumentato rischio di gravi ADRs. Tuttavia il rischio correlato all'uso intravitreale non è chiaro. In questo contesto è fondamentale indagare i dati relativi alla sicurezza dei farmaci anti-VEGF in oncologia e in oftalmologia attraverso l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette ADRs in Italia.

Lo studio offre una panoramica della sicurezza dei farmaci anti-VEGF, sono state selezionate un totale di 2472 segnalazioni da farmaci anti-VEGF:

- 2173 (87,9%) segnalazioni ADR per uso sistemico
- 299 (12,1%) segnalazioni per uso intravitreale
- per l'uso intravitreale gli eventi clinici più rilevanti sono stati cardiopatia ischemica ed eventi tromboembolici e cerebrovascolari. Le ADRs più gravi correlate ai farmaci anti-VEGF in pazienti con cancro sono state disturbi gastrointestinali e vascolari.

Lo studio ha documentato che gravi ADRs e tossicità sistemica possono verificarsi non solo con l'uso sistemico di farmaci anti-VEGF in pazienti con cancro ma anche con la somministrazione intravitreale, suggerendo che è necessario uno stretto monitoraggio di eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Cutroneo, P.M., Giardina, C., Ientile, V. et al. Drug Saf (2017) 40: 1131. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0553-y>
2. Documento sull'utilizzo di farmaci antiangiogenici nella retinopatia del pretermine <http://www.ropitalia.it/anti-vegf.html>
3. Aifa <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza-di-farmaci-anti-vegf-oculistica>
4. Bloch SB, et al. Am J Ophthalmol. 2012; 153:209-13
5. Skaat A, et al. Am J Ophthalmol. 2012; 153:214-21
6. Sloan FA, et al. JAMA Ophthalmol. January 23, 2014 online first
7. Rosenfeld PJ, et al, N Engl J Med 2006;355:1419–31
8. Brown DM, et al N Engl J Med 2006;355: 1432– 44
9. Heier JS et al. Ophthalmology 2012; 119: 2537–48.
10. CATT Research Group N Engl J Med 2011; 364:1897–908
11. CATT Research Group Ophthalmology 2012
12. Usha Chakravarthy Lancet 2013; 382: 1258–67
13. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. Nat Med. 2001; 7:186–91.
14. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2010; 49:287–97.