

NOTA AIFA 98 per la prescrizione e somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME

<p>Farmaci anti VEGF inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aflibercept (Eylea®) 40 mg/ml 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale).• Bevacizumab (L. 648/96) (Avastin® o un suo biosimilare autorizzato da AIFA per uso intravitreale) (uso sistemico da frazionare).• Brolucizumab (Beovu®) 120 mg/ml - 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale).• Ranibizumab (Lucentis®) 10mg/ml 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale).	<p>La presente nota definisce le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del SSN dei medicinali anti- VEGF e precisamente:</p> <ul style="list-style-type: none">- medicinali aventi per principio attivo aflibercept e ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (<i>Age-related Macular Degeneration</i>, AMD) o dell'edema maculare diabetico (<i>Diabetic Macular Edema</i>, DME);- medicinali aventi per principio attivo bevacizumab nel trattamento della AMD o DME in quanto compresi nell'elenco di cui alla legge 23 dicembre 1996, n. 648 [1-5], per l'erogabilità a totale carico del SSN per le suddette indicazioni;- medicinale avente per principio attivo brolucizumab che ha come indicazione autorizzata il trattamento della AMD. <p>CLASSE DI RIMBORSABILITÀ E REGIME DI FORNITURA</p> <p>Per tutti i farmaci in nota: H/OSP</p> <p>PRESCRITTORE</p> <p>Medico oculista che dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito di AIFA al seguente indirizzo: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1.</p> <p>NB. Anche per le altre indicazioni per l'uso intravitreale dei medicinali aflibercept e ranibizumab, non oggetto della presente nota AIFA ma a carico del SSN, si dovrà comunque compilare la stessa scheda informatizzata.</p> <p>CONFRONTO TRA I FARMACI ANTI-VEGF</p> <p>Per quanto riguarda la AMD, gli studi non mostrano differenze clinicamente rilevanti in termini di efficacia clinica [6-15] e di effetti indesiderati [9, 16-19] fra aflibercept, bevacizumab, ranibizumab. Per quanto riguarda la DME, le evidenze suggeriscono che il trattamento con bevacizumab intravitreale è una valida alternativa a quello con aflibercept e ranibizumab [6-7, 19-23]. L'unica eccezione è rappresentata dai pazienti con bassa acuità visiva (20/50 o peggiore, pari a 4/10 o peggiore), in cui il trattamento con aflibercept appare associato ad un aumento del visus significativamente più elevato (≥ 15 lettere ETDRS) rispetto a bevacizumab o ranibizumab a 12 mesi; tale differenza non è più statisticamente significativa a 24 mesi.</p> <p>Tra i farmaci anti-VEGF disponibili per il trattamento intravitreale dell'AMD, si è aggiunto il brolucizumab, farmaco che ha dimostrato una sostanziale sovrapposibilità con l'aflibercept negli studi clinici di non inferiorità alla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio [24-27].</p> <p>In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili ed esaminate dalla CTS, e contenute nel fascicolo pubblicato sul sito istituzionale (web: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1282842/Principi di appropriatezz</p>
--	--

a [anti-VEGF-IVT.pdf](#)) sui medicinali anti-VEGF per uso intravitreale oggetto della nota:

- aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili nell'indicazione AMD;
- aflibercept, bevacizumab e ranibizumab possono essere considerati sovrapponibili nell'indicazione DME nei pazienti con visus non peggiore di 20/40 (pari ad almeno 5/10).

Sulla base delle considerazioni di cui sopra, dato l'ampio fabbisogno da parte dei pazienti assistiti a carico del SSN e le differenze di prezzo attualmente esistenti tra i precitati trattamenti farmacologici, al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, si raccomanda al medico prescrittore di privilegiare la scelta della somministrazione economicamente più vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche.

DOVE ESEGUIRE LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE A CARICO DEL SSN

Secondo le indicazioni vigenti, a partire dal parere reso dal Consiglio Superiore di Sanità il 15 aprile 2014 [28], la somministrazione intravitreale di medicinali a base di aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab può avvenire esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni. Tenuto conto della perdurante mancanza di una definizione univoca della nozione di alta specializzazione, ai fini applicativi della nota si fa presente che:

1. i farmaci di cui alla presente nota classificati come H/OSP devono essere somministrati "in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero" (vedi All. 4 del DPCM, 12 gennaio 2017, Definizione e aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza, legenda, voce H, e codice H. 12.92.1) [29];
2. al fine di garantire le migliori condizioni di sterilità dell'iniezione e asepsi, viene ritenuto necessario un setting ambulatoriale corrispondente a quello per l'intervento chirurgico della cataratta.

COME EFFETTUARE LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE

La somministrazione intravitreale deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle competenti Direzioni Sanitarie, nel rispetto delle regole di asepsi. Al riguardo, si ricorda che, mentre per aflibercept, brolucizumab e ranibizumab sono disponibili fiale e fiale siringa pronte all'uso, per bevacizumab è necessario frazionare il flacone dei medicinali a base di tale principio attivo per uso endovenoso e ricompresi nell'elenco di cui alla legge n. 648/96. L'allestimento e il confezionamento in monodose dei medicinali a base di bevacizumab per uso intravitreale deve essere effettuato, su prescrizione del medico per singolo paziente, presso la farmacia dell'ospedale nel quale verrà effettuato il trattamento o presso altre farmacie appositamente convenzionate, da parte di personale qualificato, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione, nel pieno

rispetto delle Norme di Buona Preparazione integrali (NBP) della Farmacopea italiana - XII ed. L'intero processo dovrà essere effettuato in accordo con la procedura qui di seguito allegata (vedi Allegato 1) che, oltre alla fase di frazionamento, indica le modalità di conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la correttezza della preparazione, la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti.

CONSENSO INFORMATO

Per tutti i trattamenti intravitreali il paziente deve essere informato circa il profilo di efficacia e di beneficio/rischio noto sulla base degli studi disponibili. In caso di somministrazione intravitreale di medicinali a base di bevacizumab, il paziente deve inoltre essere informato sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate per la stessa indicazione e rilasciare specifico consenso (vedi modello in Allegato 2).

PRECISAZIONI SULLE RESPONSABILITÀ PRESCRITTIVE E DI UTILIZZO

Ogni medicinale autorizzato all'immissione in commercio dispone di una scheda tecnica (label) predisposta dalle autorità competenti, la quale, a partire da quanto richiesto dal soggetto titolare dei diritti di commercializzazione, stabilisce indicazioni e modalità d'impiego (posologia, controindicazioni, avvertenze d'uso, ecc.), e conseguentemente definisce anche i limiti di responsabilità del predetto titolare nei casi in cui, in assenza di condotte dolose o colpose del professionista medico, si verificano danni di cui sia accertato un nesso di causalità con l'utilizzo del prodotto.

Nel caso di un medicinale inserito da AIFA nell'elenco di cui alla legge n. 648/96 per indicazioni terapeutiche diverse da quelle già autorizzate, e pertanto non riportate nella scheda tecnica (off-label), è AIFA stessa responsabile della individuazione dei nuovi usi da parte del SSN: nel caso specifico dei medicinali a base di bevacizumab, si fa riferimento alle Determine AIFA n. 622/2014, n. 79/2015, n. 799/2017, n. 611/2018, e n. 66073/2020 [1-5].

Con riferimento agli usi off-label intravitreali di medicinali a base di bevacizumab, si fa presente che la nota sarà pubblicata dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'Istituto Superiore di Sanità nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) e, in quanto "Raccomandazione AIFA evidence-based (Nota AIFA)", equiparata a Linee Guida ai fini della valutazione della responsabilità penale e civile del medico.

Allegato 1: Procedura per il frazionamento, la conservazione e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab per la somministrazione intravitreale.

Allegato 2: Modello consigliato di foglio informativo in caso di trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab.

BIBLIOGRAFIA

1. Determina AIFA 23 giugno 2014. Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996. (Determina n. 622 DG/2014). (14A04799) (GU Serie Generale n.147 del 27-06-2014). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-06-27&atto.codiceRedazionale=14A04799&elenco30giorni=false
2. Determina AIFA 30 gennaio 2015. Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «Bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996 - parziale modifica alla determina n. 622 DG/2014 del 23 giugno 2014 e sostituzione della stessa. (Determina n. 79/2015). (15A01013) (GU Serie Generale n.38 del 16-02-2015). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-02-16&atto.codiceRedazionale=15A01013&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario
3. Determina AIFA 28 aprile 2017. Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «Bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996 - parziale modifica alla determina n. 79/2015 e sostituzione della stessa. (Determina n. DG 799/2017) (17A03233) (GU n.114 del 18-5-2017). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-05-18&atto.codiceRedazionale=17A03233&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario
4. Determina AIFA 11 aprile 2018. Inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico. (Determina n. 611/2018). (18A02769) (GU n.89 del 17-4-2018) https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-04-17&atto.codiceRedazionale=18A02769&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario
5. Determina AIFA 15 giugno 2020. Inserimento del medicinale per uso umano «Mvasi» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età. (Determina n. 66068). (20A03239) (GU Serie Generale n.153 del 18-06-2020) https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-06-18&atto.codiceRedazionale=20A03239&elenco30giorni=false

6. Pham B et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(5): ep022031.
7. Low A et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(4): 442-451.
8. Solomon SD et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3): CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub4.
9. Bakri SJ et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019; 126(1): 55-63.
10. Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2537-2548.
11. Nguyen CL et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 130. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0785-3>
12. Danyliv A et al. The Clinical Effectiveness of Ranibizumab Treat and Extend Regimen in nAMD: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 2017; 34(3): 611-619.
13. Sarwar S et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 2. Art. No.: CD011346. DOI: 10.1002/14651858.CD011346.pub2.
14. Szabo SM et al. Ranibizumab vs. aflibercept for wet age-related macular degeneration: network meta-analysis to understand the value of reduced frequency dosing. *Current Medical Research and Opinion* 2015; 31(11): 2031-2042.
15. Zhang Y et al. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(13): 5616-5627. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22471>.
16. Moja L et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): ep. CD011230.
17. Maguire MG et al. Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data *Ophthalmology Retina* 2017; 1(5): 375-381.
18. Mikačić I et al. Intravitreal Bevacizumab and Cardiovascular Risk in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational

Studies. Drug Safety 2016; 39(6): 517-541.

19. Thulliez M et al. Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use. JAMA Ophthalmol 2018; 136(5): 557–566.
20. Virgili G et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 22; 6(6):CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2018; 10: CD007419.
21. Avery R et al. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. A systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2016; 134(1): 21-29.
22. Muston D et al. An efficacy comparison of anti-vascular growth factor agents and laser photocoagulation in diabetic macular edema: a network meta-analysis incorporating individual patient-level data. BMC Ophthalmol 2018; 18: 340.
23. Zhang L et al. The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE 2016; 11(7): e0159553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159553>
24. Beovu EPAR: Product information https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_it.pdf
25. Dugel PU et al. Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2021; 128:89-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.
26. Dugel PU et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2020; 127:72-84.
27. EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (WET) Age-Related Macular Degeneration (AMD). <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA09-brolucizumab-final-assessment-report-v1.0.pdf>
28. Parere reso dal Consiglio Superiore di Sanità il 15 aprile 2014 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2149_allegato.pdf
29. Allegato 4 del DPCM, 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza legenda, voce H, e codice H. 12.92.1 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>

Allegato 1 della NOTA AIFA 98

PROCEDURA PER IL FRAZIONAMENTO, LA CONSERVAZIONE E IL TRASPORTO IN SICUREZZA DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB PER LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ E DELL'EDEMA MACULARE DIABETICO

Scopo della presente procedura è descrivere l'attività di frazionamento del medicinale bevacizumab (specialità medicinale Avastin® e suoi biosimilari inseriti nella lista L.648/96) in più dosi per la somministrazione intravitreale in campo sterile, al fine di:

- garantire il mantenimento della sterilità del preparato;
- consentire la preparazione in sicurezza per l'operatore;
- assicurare la correttezza del dosaggio richiesto per la somministrazione, a partire dal confezionamento iniziale;
- prevedere le condizioni per il trasporto sicuro del farmaco;
- garantire la tracciabilità di tutte le operazioni.

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, il frazionamento sterile dei farmaci a somministrazione intravitreale è un'operazione assimilabile all'allestimento di preparati magistrali e deve essere pertanto effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (NBP).

Le operazioni di preparazione e di distribuzione delle siringhe monodose di bevacizumab possono essere effettuate solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito NBP) come previsto dalla Farmacopea italiana XII edizione.

La farmacia per allestire bevacizumab per uso intravitreale deve possedere (*cf. bibliografia della normativa di riferimento in calce al documento*):

- locale dedicato alla vestizione degli operatori attiguo all'ambiente a contaminazione controllata;
- un ambiente dedicato a contaminazione controllata;
- attrezzature idonee: cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale, in alternativa 'isolatori' per citotossici; frigorifero con monitoraggio della temperatura;
- dotazione dei dispositivi medici e di protezione individuale a norma per la prevenzione del rischio nell'operatore e della contaminazione microbiologica, necessari per l'allestimento.

Il frazionamento di bevacizumab intravitreale deve essere eseguito in modo da assicurare la qualità per il paziente e il controllo dei rischi professionali degli operatori, quindi con tecnica asettica per il controllo microbiologico e su piano di lavoro protetto e confinato (Cabina Biohazard), in presenza di due operatori (preparatore e assistente) necessari per il mantenimento e il rispetto della tecnica asettica nonché per la verifica crociata di tutte le operazioni da eseguire. Il personale deve possedere la formazione e l'aggiornamento continuo delle competenze e operare sotto la supervisione del farmacista responsabile della qualità e della sicurezza delle preparazioni galeniche magistrali sterili.

Il farmacista valuta la prescrizione medica e dispone per la programmazione e preparazione secondo una propria procedura interna di allestimento elaborata sulla base del presente documento.

Materiali

- Bevacizumab. I prodotti in commercio (originatore e biosimilari) si presentano come soluzione ad uso infusionale contenenti 25 mg/ml di bevacizumab, in flaconcini monouso. Sono presenti in commercio al momento due diversi confezionamenti: da 4 ml contenente 100 mg di bevacizumab e da 16 ml contenente 400 mg di bevacizumab;
- telino sterile a basso rilascio particellare;
- siringhe luer lock sterili da 1 ml;
- tappi luer lock sterili;
- minispike: dispositivo di sicurezza sterile per prelievo del farmaco (ago filtro);
- garze sterili;
- buste sterili; si tratta di buste inserite una all'interno dell'altra, di dimensioni progressivamente decrescenti, utilizzate per un confezionamento secondario che garantisca la sterilità della siringa (confezionamento primario);
- copricapo;
- camice sterile rinforzato per antiblastici;
- mascherina chirurgica (a protezione del preparato, si veda procedura in tecnica asettica);
- guanti monouso non sterili;
- guanti sterili monouso per manipolazione di farmaci antiblastici;
- flacone di alcol etilico 70%;
- decontaminante per le superfici da utilizzare in caso di spandimento a fine sessione di lavoro: es. ipoclorito di sodio all'1,1%;
- contenitore rigido per lo smaltimento di rifiuti - citotossici - di aghi, di materiale tagliente e dei residui della lavorazione; codice rifiuto UN3249 con 'R' su campo giallo.

Metodi

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab devono essere effettuate da due operatori, 1 operatore assistente e 1 operatore preparatore, nel rispetto della tecnica asettica, a garanzia della qualità e della sicurezza dei preparati allestiti.

OPERAZIONI PRELIMINARI (assistente e preparatore)

Gli operatori devono eseguire – dopo avere tolto monili e trucco - un accurato lavaggio delle mani e indossare i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), al fine di raggiungere la vestizione idonea all'allestimento.

Indossare in sequenza:

- calzature dedicate o sovra-scarpe;
- copricapo;
- camice sterile per antiblastici;
- mascherina facciale;
- guanti non sterili.

OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

L'assistente:

- accende la cabina di sicurezza biologica (di seguito cabina) 15'-20' prima dell'inizio dell'attività;
- disinfetta la cabina con panno monouso a basso rilascio particellare imbevuto di alcol etilico 70%, dall'alto verso il basso, dall'interno all'esterno, prima le pareti e per ultimo – sostituendo il panno - il piano di lavoro;
- pone nella cabina:
 - il contenitore per aghi e taglienti, preventivamente disinfettato con alcol etilico 70%;

- un flacone contenente una soluzione di alcol etilico 70% – preventivamente disinfettato all'esterno con alcol etilico 70%;
- un flacone contenente una soluzione clorossidante (ad es. NaClO 1,1%) – preventivamente disinfettato all'esterno con alcol etilico 70%;
- verifica la disponibilità e validità dei dispositivi medici (DM) necessari ad ogni singolo allestimento.

Il preparatore:

si posiziona seduto davanti alla cabina, indossa sotto cabina il secondo paio di guanti sterili o effettua il cambio dei guanti, con le mani almeno 15 cm all'interno di essa, e attende che tutto il materiale per l'allestimento sia passato dall'assistente che porrà attenzione a non entrare in contatto con alcuna superficie sterile.

L'assistente:

indossa i guanti sterili e passa il materiale (il passaggio dei materiali non deve avvenire in corrispondenza della griglia aspirante, per evitare l'interruzione del flusso laminare) nel seguente ordine, aprendo le confezioni del materiale sterile in modo che il preparatore possa prelevarne il contenuto senza contatto con l'involucro esterno:

- a. telino sterile a basso rilascio particellare;
- b. garze sterili;
- c. flacone del medicinale disinfettato esternamente con alcol etilico 70%;
- d. minispike;
- e. siringhe;
- f. tappo luer lock o ago 30G;
- g. buste sterili.

Il preparatore:

- stende sul piano della cabina un telino sterile monouso a basso rilascio di particelle, avendo cura di non coprire eventuali griglie presenti nel piano di lavoro;
- esegue la preparazione come di seguito descritto, lavorando al centro della cabina – le mani e gli avambracci devono essere all'interno di essa almeno per 15 cm - muovendo le braccia parallelamente al piano di lavoro ed evitando movimenti rapidi per non creare turbolenze.

FRAZIONAMENTO DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB

Il preparatore:

1. toglie il tappino del flacone;
2. disinfetta l'elastomero con alcol etilico 70%;
3. fora l'elastomero con minispike;
4. collega il minispike alla siringa;
5. aspira oltre al volume richiesto per il paziente una quantità di farmaco pari a circa 0,05 ml in più, in considerazione dello spazio morto dato dalla siringa e dall'ago che verrà poi collegato;
6. controlla che non ci siano bolle di aria nella siringa;
7. scollega la siringa dal minispike che rimane inserito nel flacone;
8. chiude la siringa con tappo luer lock o con ago 30 G;
9. alla fine della preparazione l'assistente apre in prossimità del flusso della cappa, la busta che contiene la busta sterile;
10. il preparatore inserisce la siringa nella busta sterile autosigillante e chiude la busta;
11. il preparatore passa la busta all'assistente che la etichetta e la inserisce in una seconda busta e la chiude (con saldatura o con autosigillatura); una seconda etichetta, attaccata a bandiera

- alla prima busta o alla scheda di somministrazione, accompagna il preparato e sarà utilizzata per la tracciabilità nella documentazione sanitaria del paziente;
12. per la preparazione delle successive siringhe si procede come dal punto 4 al 12.

ETICHETTA

In Etichetta devono essere presenti i seguenti dati:

- nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia;
- nome e cognome del paziente e data di nascita; in alternativa codice alfanumerico, secondo quanto indicato nella ricetta magistrale pervenuta, che consenta di risalire all'identità del paziente che sarà trattato;
- indicazione che consente di risalire alla preparazione: numero della preparazione/numero di lotto;
- nome del reparto prescrittore e del medico prescrittore;
- data e ora di preparazione;
- composizione quali-quantitativa del preparato;
- validità del preparato;
- modalità di somministrazione;
- istruzioni e precauzioni per il corretto uso e conservazione.

VALIDITÀ DEL PREPARATO DI BEVACIZUMAB PER USO INTRAVITREALE

Le caratteristiche di stabilità delle preparazioni di bevacizumab in oggetto sono tali da imporre una somministrazione tempestiva delle dosi frazionate; tale somministrazione deve avvenire in un arco di tempo molto limitato e comunque nel rispetto di quanto indicato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto, ovvero entro 24 ore, conservando le dosi frazionate di farmaco a 2° - 8° C al riparo dalla luce. Eventuali estensioni della validità vengono effettuate sotto la responsabilità del farmacista e devono essere supportate da specifici studi di sterilità avvalendosi di Laboratori certificati.

I somministratori, in considerazione della temperatura di conservazione del farmaco, moduleranno l'inizio della somministrazione al fine di non infondere una soluzione fredda.

CONTROLLI DI QUALITÀ (assistente e preparatore)

A garanzia del rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (F.U. XII ed.), e data la criticità dell'allestimento di farmaci sterili destinati all'uso intravitreale, si prevedono i controlli descritti di seguito, che devono essere eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa sotto la responsabilità del farmacista.

Controlli preliminari e contestuali all'allestimento

- controllo della prescrizione da parte del farmacista;
- controllo della documentazione predisposta da parte del farmacista (etichette, foglio di lavoro, eventuale documento di accompagnamento della terapia);
- controllo, da parte dell'assistente, del materiale necessario all'allestimento: corretto stato di conservazione, corrispondenza dei farmaci e dispositivi medici rispetto al foglio di lavoro;
- durante l'allestimento, verifiche da parte del preparatore sotto cappa di quanto descritto nel foglio di lavoro e dell'aspetto visivo del preparato.

Controlli sul prodotto finito

da parte del preparatore:

- controllo nella siringa: controllo visivo del volume prelevato, dell'aspetto e dell'assenza di particelle visibili ad occhio nudo;
- controllo dell'integrità e della tenuta del confezionamento (siringa e prima busta);
- controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati.

da parte dell'assistente:

- controllo della correttezza dei dati del paziente e della corrispondenza dell'etichetta;
- controllo del confezionamento finale.

Controlli di sterilità su prodotto finito

Come indicato dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, per i preparati magistrali somministrati entro i limiti temporali di validità definiti dal sistema convalidato, non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia, i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità.

L'assicurazione della sterilità è garantita:

- dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione;
- da ambienti dedicati;
- da appropriate attrezzature;
- da personale qualificato;
- dai monitoraggi microbiologici ambientali;
- dalle procedure di pulizia e di disinfezione;
- dalla tecnica di ripartizione aseptica impiegata.

Controllo di processo: convalida della tecnica di ripartizione aseptica impiegata

Data la criticità di ripartizione aseptica è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto.

Secondo quanto previsto dalle NBP della Farmacopea Ufficiale Italia, questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione aseptica e includere tutte le fasi critiche.

Il metodo di convalida sarà descritto specificatamente nelle procedure locali.

Controlli degli ambienti, delle attrezzature e del personale

Nel rispetto della normativa vigente, devono essere previsti:

- appositi saggi microbiologici periodici sull'ambiente, sulle cabine e sui guanti dell'operatore, stabiliti in un apposito piano di campionamento commisurato ai flussi e carichi di lavoro, agli ambienti e al loro utilizzo;
- adeguata manutenzione della cabina di sicurezza biologica con pianificazione degli interventi di manutenzione ordinaria, controllo di corretto funzionamento e taratura e periodica sostituzione dei filtri.

TRASPORTO DELLA TERAPIA

Il corretto trasporto delle terapie allestite da parte della farmacia alle strutture richiedenti ha lo scopo di garantire la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti e la conservazione delle caratteristiche di qualità delle terapie inviate; la corretta conservazione durante la fase di trasporto e consegna alle strutture richiedenti è infatti un requisito fondamentale per garantire l'efficacia e la sicurezza della terapia stessa.

Le attività di trasporto possono coinvolgere il personale delle ditte di trasporto in caso di servizi esternalizzati, il personale delle strutture riceventi, il personale della farmacia.

Le attività devono essere effettuate in modo da consentire:

- il trasporto a temperatura controllata (2-8 °C) e al riparo dalla luce;

- il monitoraggio delle condizioni di trasporto e il rispetto dei tempi di consegna previsti;
- la tracciabilità di tutti i trasporti;
- l'individuazione e la registrazione di eventuali non conformità relative al trasporto.

Mezzi e Attrezzature per il Trasporto

Le modalità di trasporto devono essere così strutturate:

- i prodotti finiti allestiti sono inseriti in un contenitore rigido e trasparente idoneo al trasporto di farmaci chemioterapici antitumorali; devono essere garantiti il mantenimento e la tracciabilità della temperatura controllata (2-8 °C), es. inserendo il contenitore trasparente in un contenitore coibentato con pareti spesse che ne garantiscono l'isotermia e con alloggiamenti per l'inserimento di piastre eutettiche;
- il trasporto deve avvenire utilizzando un furgone coibentato dotato di sistemi di controllo della temperatura, preferenzialmente con evidenza documentale dell'effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto. Il trasporto deve essere accompagnato da un documento di trasporto firmato dal trasportatore che riporta data, orario e contenuto.

Trasporto e consegna

La struttura che riceve le terapie provvederà al controllo quali-quantitativo del materiale richiesto e alla corretta conservazione durante il trasporto.

FORMAZIONE

Tutto il personale coinvolto a qualsiasi titolo nella preparazione deve essere opportunamente formato (es. presso l'Ordine professionale).

TRACCIABILITÀ DALLA PREPARAZIONE ALLA CONSEGNA

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica;
- foglio di lavoro della preparazione;
- firma del farmacista che ha controllato e convalidato la richiesta;
- firma del primo operatore addetto alla preparazione;
- firma del secondo operatore assistente alla preparazione;
- firma dell'operatore addetto al confezionamento (se diverso dal secondo operatore);
- registrazione delle preparazioni (informatizzata o cartacea): devono essere tracciabili le informazioni inerenti al preparato eseguito; ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo o numero di preparazione e dalla data di preparazione che permettano di risalire ai dati sopra individuati;
- data di scadenza delle buste sterili;
- etichette: ogni preparazione deve essere corredata da etichette che devono riportare le informazioni previste;
- documenti di trasporto e di consegna.

Archiviazione

La documentazione prevista, relativa alle attività descritte e ai risultati dei controlli effettuati, deve essere opportunamente archiviata, secondo le specifiche previste per garantire controlli e tracciabilità.

ULTERIORI INDICAZIONI

1. Le strutture in cui avverrà la somministrazione del farmaco dovranno rendere disponibile per gli operatori una procedura per la gestione in sicurezza in sala operatoria del farmaco, dal momento della ricezione fino alla somministrazione ed allo smaltimento, garantendo tracciabilità di tutti i passaggi.
2. In caso di frazionamento per centri oculistici situati in struttura diversa da quella della farmacia che allestisce, devono essere declinate, in apposita convenzione tra le parti, le responsabilità dell'allestimento galenico e della prescrizione medica.

La presente procedura sarà sottoposta a revisione periodica o qualora si renda necessaria una variazione in aderenza alla vigente legislazione.

Il contesto normativo sull'allestimento dei farmaci antineoplastici

"Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antineoplastici in ambiente sanitario". Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, agosto 1999. GU 7/10/99, n 236.

D. Lgs. 9 aprile 2008, n.81 "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro"; recepimento della Direttiva 98/24/CE in materia di protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro.

"Norme di Buona Preparazione" contenute nella Farmacopea Ufficiale italiana, XII edizione (in vigore dal 31 marzo 2009).

"Allegato 1" - "Manufacture of Sterile Medicinal Products" del Volume 4 "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use"

"Raccomandazione n. 14: Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici" che dà la chiara indicazione che la preparazione e la distribuzione dei farmaci antineoplastici siano gestite da apposite unità farmaci antineoplastici centralizzate, sotto il coordinamento e la responsabilità di un farmacista ospedaliero. Ministero della Salute.

"Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano" del 7 marzo 2013

Allegato 2 della NOTA AIFA 98

Modello di FOGLIO INFORMATIVO per il trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab

Gentile Signora/e la malattia che Lei ha agli occhi si chiama:

- DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD o DMLE);**
- EDEMA MACULARE DIABETICO (DME o EMD);**

Per trattare queste malattie sono attualmente disponibili vari trattamenti e in particolare

- per la AMD:
 - **Aflibercept.**
 - **Bevacizumab**, il farmaco che le proponiamo di utilizzare. Questo farmaco è stato anche incluso nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS per la terapia della DMLE.
 - **Brolucizumab.**
 - **Ranibizumab.**
 - **Terapia fotodinamica con verteporfina** che è il trattamento che era disponibile prima dell'arrivo dei nuovi farmaci elencati sopra. Ora la terapia fotodinamica è indicata solo in casi particolari.
- per la DME:
 - **Aflibercept.**
 - **Bevacizumab**, il farmaco che le proponiamo di utilizzare.
 - **Ranibizumab.**
 - **fotocoagulazione laser**, che consente di rallentare la progressione della malattia anche se con scarso miglioramento della visione
 - **glucocorticoidi**, il cortisone somministrato per via intravitreale, come i farmaci anti-VEGF, è in grado di migliorare la visione principalmente attraverso una riduzione dell'edema.

In particolare, questi trattamenti hanno dimostrato di essere in grado di controllare la malattia o almeno di rallentarne la progressione. Per tutti

vale la regola generale che la risposta presenta una variabilità da paziente a paziente e quindi, è possibile che nell'impiego clinico non si producano gli stessi risultati in tutti i pazienti. In particolare, potrebbe non esservi, nel singolo paziente, il recupero della vista persa e talvolta la perdita visiva potrebbe progredire.

Per tutti i trattamenti farmacologici, la modalità di somministrazione è intravitreale, cioè l'iniezione verrà fatta all'interno dell'occhio e precisamente all'interno del vitreo (la sostanza gelatinosa che riempie gran parte del volume interno dell'occhio).

Anche questo genere di intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il Suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze nel 100% dei casi.

Le complicanze possono quindi verificarsi, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La Sua condizione potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare. Ognuna delle complicanze illustrate ai prossimi punti può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare alla cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Inoltre, ogni trattamento farmacologico è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione e tale evento non è prevedibile. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da arrossamento della cute, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polveri, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita all'oculista curante.

Ogni iniezione fatta nell'occhio è da considerare un piccolo intervento chirurgico e come tale a rischio di complicanze a prescindere dal tipo di farmaco che si somministra. Tali complicanze si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

Le complicanze dovute alla iniezione intravitreali sono comuni a tutti i farmaci per la AMD/DME. L'elenco successivo ne indica le principali.

- **Complicanze preoperatorie** (legate all'anestesia con iniezione):
 - perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare
 - danno al nervo ottico
 - emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare
 - danno ai muscoli dell'occhio

- **Complicanze intraoperatorie:**
 - lacerazione e/o emorragia della congiuntiva
 - lesione del cristallino
 - emorragia vitreale o coroideale

- **Complicanze postoperatorie:**
 - lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico e/o laser
 - distacco di coroide
 - rottura dell'epitelio pigmentato della retina
 - infezione oculare
 - alterazione della macula
 - emorragia retinica e/o vitreale
 - proliferazione vitreoretinica
 - cataratta
 - rottura sclerale /scleromalacia
 - ipertono (aumento della pressione oculare)
 - riduzione transitoria o permanente della pressione oculare
 - riduzione dell'acuità visiva
 - difetti del campo visivo
 - strabismo e/o diplopia (visione doppia)
 - miodesopsie (percezione di mosche volanti)
 - ptosi palpebrale (abbassamento della palpebra superiore)
 - atrofia del nervo ottico
 - glaucoma

Tali complicanze possono essere ridotte al minimo se si esegue la procedura chirurgica in modo corretto, ma non sono mai completamente eliminabili.

Perché le proponiamo di effettuare il trattamento con bevacizumab?

Per aflibercept, brolucizumab e ranibizumab le Aziende produttrici hanno chiesto e ottenuto, dagli organismi internazionali preposti, l'autorizzazione all'immissione in commercio per curare la AMD e la DME, mentre al momento, per bevacizumab non è stata fatta alcuna richiesta per l'uso oculistico pur essendo disponibili abbondanti dati scientifici che ne dimostrano l'efficacia (la Ditta originaria produttrice ne ha richiesto l'approvazione solo per curare i tumori del colon-retto, polmone, mammella e ovaio dove il farmaco viene usato per via endovenosa a dosi nettamente più alte).

Tuttavia, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ne ha consentito l'utilizzo per il trattamento della AMD e della DME (in questo caso limitatamente ai pazienti con acuità visiva non particolarmente compromessa) attraverso l'inserimento del farmaco negli elenchi predisposti secondo la legge n. 648/96¹ in presenza delle seguenti condizioni:

- che sia somministrato in centri oculistici ad alta specializzazione individuati dalle Regioni;
- che il suo confezionamento per la somministrazione venga effettuato esclusivamente dalle farmacie ospedaliere o da farmacie aperte al pubblico che siano in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione della farmacopea italiana - XII edizione;
- che la/il/paziente venga informato delle caratteristiche del farmaco;
- che venga predisposto un sistema di monitoraggio.

La decisione di AIFA deriva dal fatto che nel mondo si sta impiegando bevacizumab nel trattamento della AMD e della DME sulla base dei

¹ La Legge n. 648/96 consente ai medici l'utilizzo a carico del SSN di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento di una determinata patologia, ma che non sono stati registrati dalla Ditta produttrice per quella indicazione terapeutica.

risultati di numerosi studi clinici indipendenti dai quali non sono emerse reali differenze fra i farmaci disponibili né per quanto riguarda l'efficacia, né per quanto riguarda la sicurezza.

Rispetto agli altri farmaci, bevacizumab è economicamente più conveniente e perciò, a parità di efficacia, consente di trattare più pazienti e di fare un maggior numero di trattamenti allo stesso paziente.

Come avverrà il trattamento con bevacizumab?

L'iniezione sarà effettuata in ambiente sterile per evitare il rischio di infezioni, e Lei starà in posizione sdraiata. Non sentirà alcun dolore perché sarà somministrata un'anestesia. Il tipo di anestesia che si utilizza è di tipo topico, ovvero si instillano nell'occhio alcune gocce di collirio anestetico.

Il primo ciclo di terapia con bevacizumab prevede 3 iniezioni. Le iniezioni del farmaco sono effettuate ad intervalli regolari, ogni 4-6 settimane. Saranno effettuate una serie di visite di controllo, la prima entro 36 ore dall'iniezione e, successivamente, secondo il giudizio dello specialista. Un mese dopo la terza iniezione verrà valutata la necessità di effettuare ulteriori trattamenti.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) generali che si sono osservate con la somministrazione di bevacizumab ?

Quando bevacizumab viene somministrato, nei casi previsti dalla Autorizzazione alla Immissione in Commercio, a pazienti con tumore al colon, alcuni di essi vanno incontro a complicanze importanti e talvolta potenzialmente pericolose per la vita, come perforazioni gastrointestinali, complicanze nella guarigione di ferite, emorragie, eventi tromboembolici arteriosi (es. infarto, ictus), ipertensione arteriosa, proteinuria e insufficienza cardiaca. Tuttavia, va detto che questi pazienti, oltre ad essere affetti da una grave malattia che già di per sé comporta un rischio aumentato, ricevono una dose di farmaco che è circa 500 volte superiore a quella che Le verrà somministrata per via intraoculare. La dose per il tumore viene inoltre ripetuta 2 volte al mese per periodi di tempo anche molto lunghi ed il farmaco viene

somministrato per via intravenosa e quindi diffonde in tutto l'organismo. Invece, i farmaci somministrati per via intraoculare, per le caratteristiche anatomiche dell'occhio, hanno una scarsa diffusione nell'organismo.

Secondo la maggior parte dei ricercatori, il rischio che le complicanze sopra riportate possano verificarsi ai dosaggi di bevacizumab previsti per la somministrazione intravitreale è estremamente ridotto, in quanto viene somministrata una dose 500 volte più bassa, ed il farmaco viene iniettato direttamente nel bulbo oculare.

Negli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età, i casi di eventi trombo embolici arteriosi (infarti ed ictus) si sono verificati nel 2%-3% dei pazienti trattati e senza alcuna differenza fra chi aveva ricevuto l'iniezione di bevacizumab e chi aveva ricevuto l'iniezione di ranibizumab. La percentuale di pazienti che negli studi ha presentato almeno un evento avverso grave va dal 22% al 24% e ancora una volta senza differenze fra bevacizumab e ranibizumab. È importante considerare che i pazienti sottoposti al trattamento erano anziani (mediamente 77 anni ed oltre) e presentavano, anche a causa dell'età, molte patologie croniche quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete, ecc. e quindi è molto difficile poter stabilire se è stata l'iniezione intraoculare a provarli o se si sarebbero verificati comunque.

Negli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anti-VEGF non sono emerse differenze tra bevacizumab e gli altri 3 farmaci (aflibercept, brolucizumab e ranibizumab) rispetto alla comparsa di eventi avversi gravi, ospedalizzazione, morte o eventi cardiovascolari maggiori.

Si può quindi affermare che non vi sono differenze di rischio tra bevacizumab e gli altri farmaci sulla base di tutti gli studi disponibili.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) a livello dell'occhio che si sono osservate nei pazienti in seguito alla somministrazione endovitreale di bevacizumab?

Per quanto riguarda bevacizumab, dai dati disponibili non sono state osservate un numero superiore di complicanze rispetto agli altri farmaci; tali complicanze sono sopra riportate.

Chi contattare per ulteriori informazioni

Struttura /Reparto Prof./Dr.

Telefono:

CONSENSO INFORMATO PER IL/LA PAZIENTE

Io sottoscritto/a
nato/a ain data
indirizzocittà
recapiti telefonici

DICHIARO di (mettere una X dove appropriato)

- aver ricevuto dal Prof./Dr.letto e capito tutte le informazioni relative al trattamento intravitreale;
- aver ricevuto, letto e capito tutte le informazioni relative al suddetto trattamento intravitreale col farmaco bevacizumab
- aver avuto la possibilità di fare domande e di aver ricevuto risposte chiare, complete e soddisfacenti
- essere stato informato sui possibili rischi (eventi avversi, complicanze)
- per qualsiasi problema, informazione, o domanda potrò rivolgermi al Prof./Dr.

Esprimo il consenso, alla somministrazione intravitreale di Bevacizumab

(segue a pag. successiva)

Acconsento a che la mia cartella clinica ed i miei dati, relativi alla somministrazione, possano essere visionati dal personale qualificato delle Autorità Sanitarie in conformità dal decreto legislativo 196/2003;

Firma del paziente _____ Data_____

Nome e cognome di chi ha raccolto il consenso _____

(in stampatello)

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

Data_____

Nome e cognome dell'eventuale Testimone Imparziale

(in stampatello)

Firma dell'eventuale Testimone Imparziale ¹ _____

Data_____

1 – D.M. 15.07.1997 (paragrafo 4.8.9) Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato.

Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

- il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati a lui e a un suo rappresentante legalmente riconosciuto;
- il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio;
- il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.



Istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione, a carico del SSN, e alla somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'articolo 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze, avente ad oggetto "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri per la Pubblica Amministrazione e la Semplicazione e dell'Economia e delle Finanze, recante "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'articolo 17, comma 10, del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111";

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'articolo 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con il Ministro della Funzione Pubblica e il Ministro dell'Economia e delle Finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, del 17 giugno 2016, n. 140;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente “Interventi correttivi di finanza pubblica”, con particolare riferimento all’articolo 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Visto l’art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Vista la delibera CIPE del 1 febbraio 2001, n. 3;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato” (legge finanziaria 2009);

Visto l’art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante “Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica” e successive modificazioni e integrazioni;

Visto l’art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante “Obbligo di appropriatezza”;

Vista la determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 (“Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF”), pubblicata nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 4 novembre 2004, n. 259, e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 27 ottobre 2005: “Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004, recante “Note AIFA 2004” (Revisione delle Note CUF)”, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 2 novembre 2005, n. 255;

Vista la determinazione AIFA del 14 novembre 2005: “Annullamento e sostituzione della determinazione 27 ottobre 2005, recante modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 Note AIFA 2004 revisione delle Note CUF”, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 18 novembre 2005, n. 269;

Vista la determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 (“Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci”), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento Ordinario n. 6;

Visto il parere espresso dalla Commissione Consultiva Tecnico – Scientifica (CTS) dell’AIFA nella seduta del 09-11/12/2020;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere all’istituzione della Nota AIFA 98, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell’Allegato 1 alla presente determinazione, che costituisce, unitamente agli ulteriori allegati da esso richiamati, parte integrante del provvedimento,

DETERMINA

ART. 1 (oggetto)

1. È istituita la Nota AIFA 98 e relativi allegati, disponibili sul sito istituzionale dell’Agenzia Italiana del Farmaco, nella sezione Note AIFA, al link <https://www.aifa.gov.it/elenco-note-aifa>, che costituiscono parte integrante e sostanziale della presente determinazione, al fine di consentire la prescrizione e somministrazione intravitreale, da parte degli specialisti oculisti, dei farmaci anti-VEGF nell’indicazione AMD e DME.
2. Resta immutato il regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN dei medicinali aflibercept e ranibizumab non oggetto della presente Nota AIFA, ma a carico del SSN.

ART.2 (criteri e modalità di prescrizione)

1. All’atto della prescrizione delle specialità medicinali di cui all’Allegato 1, il medico oculista dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito di AIFA al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>. Per quanto concerne le altre indicazioni per l’uso intravitreale dei medicinali aflibercept e ranibizumab non oggetto della presente Nota AIFA, ma a carico del SSN, si dovrà comunque compilare la stessa scheda informatizzata.
2. Tenuto conto dell’ampio fabbisogno da parte dei pazienti assistiti a carico del SSN e delle differenze di prezzo attualmente esistenti tra i precitati trattamenti farmacologici, al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, si raccomanda al medico prescrittore di privilegiare la scelta della somministrazione economicamente più vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche.

ART.3 (modalità di somministrazione)

1. la somministrazione intravitreale di medicinali a base di aflibercept, bevacizumab, brolocizumab e ranibizumab può avvenire esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e cioè “in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero”;

2. al fine di garantire le migliori condizioni di sterilità dell'iniezione e asepsi, viene ritenuto necessario un *setting* ambulatoriale corrispondente a quello per l'intervento chirurgico della cataratta;

3. la somministrazione intravitreale deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle competenti Direzioni Sanitarie, nel rispetto delle regole di asepsi. Al riguardo, si ricorda che, mentre per aflibercept, brolocizumab e ranibizumab sono disponibili fiale e fiale siringa pronte all'uso, per bevacizumab è necessario frazionare il flacone dei medicinali a base di tale principio attivo per uso endovenoso e ricompresi nell'elenco di cui alla Legge n. 648/96. L'allestimento e il confezionamento in monodose dei medicinali a base di bevacizumab per uso intravitreale devono essere realizzati, su prescrizione del medico per singolo paziente, presso la farmacia dell'ospedale nel quale verrà effettuato il trattamento o presso altre farmacie appositamente convenzionate, da parte di personale qualificato, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione, nel pieno rispetto delle Norme di Buona Preparazione integrali (NBP) della Farmacopea italiana - XII ed. L'intero processo dovrà essere condotto in accordo con la procedura di cui all'Allegato 1 della presente Nota.

ART.4 **(disposizioni finali)**

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma,28-12-2020

Il Direttore Generale
Nicola Magrini