

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>