

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 9 maggio 2022

Inserimento del medicinale Alymsys (Bevacizumab) per uso intravitreale 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 (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica. (Determina n. 55444). (22A02894)

(GU n.112 del 14-5-2022)

IL DIRIGENTE
dell'area pre-autorizzazione

Visto l'art. 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 n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

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 con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 1792 del 13 novembre 2018, confermata con determina del direttore generale n. 1034 dell'8 settembre 2021, con la quale ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera e), del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per

l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, per la durata di tre anni;

Visto l'art. 38 del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, legge 29 dicembre 2021, n. 233, il quale prevede la proroga della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso operanti presso l'Agenzia italiana del farmaco fino al 28 febbraio 2022, successivamente prorogati fino al 30 giugno 2022, in virtù della legge 25 febbraio 2022, n. 15, di conversione del decreto-legge 30 dicembre 2021, n. 228;

Visto l'art. 1, comma 4-bis del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996 n. 648, e successive modifiche e integrazioni, secondo cui anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento della CUF del 31 gennaio 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 70 del 24 marzo 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nell'elenco di cui al precedente visto;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanità, Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014 che ha ritenuto sussistenti le condizioni per l'applicazione da parte di AIFA delle procedure di cui all'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36 al fine di consentire l'impiego dell'Avastin per il trattamento della degenerazione maculare senile ed ha reputato necessario, allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti e l'utilizzo in centri di alta specializzazione;

Vista la determina AIFA 23 giugno 2014, n. 622, concernente l'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età»;

Vista la segnalazione del 13 gennaio 2015 da parte dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato (AGCM), ai sensi dell'art. 21 della legge n. 287 del 1990, concernente la richiamata determina n. 622/2014, finalizzata alla somministrazione del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nei centri ad alta specializzazione, sia pubblici sia privati;

Visto il parere reso dalla CTS dell'AIFA nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015 che, nel recepire la richiamata segnalazione dell'AGCM, prevede che «la somministrazione di bevacizumab per uso intravitale dovrà essere riservata esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Vista la determina AIFA del 30 gennaio 2015, n. 79, che, nel modificare parzialmente la richiamata determina n. 622/2014, ha recepito il parere reso dalla CTS nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015;

Visto il parere della CTS espresso nelle riunioni del 8, 9 e 10 novembre 2017 in cui sono stati stabiliti i criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n. 648 e successive modifiche e integrazioni;

Vista la determina AIFA n. 611 dell'11 aprile 2018, relativa all'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nel suddetto elenco per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuita' visiva non peggiore di 20/40;

Viste, la sentenza della Corte di Giustizia europea 21 novembre 2018 nella C-29/2017, la sentenza del Consiglio di Stato, sez.III, n. 4967/2019, la sentenza della Corte di cassazione SSUU 25 febbraio 2022 n. 2092 e quindi l'inserimento definitivo del medicinale AVASTIN commercializzato in Italia dalla societa' Roche S.p.a., in lista 648 per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'eta'» (AMD);

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 4, 5 e 6 dicembre 2019 - stralcio verbale n. 17, con cui e' stata approvata la scheda multifarmaco semplificata web-based per il monitoraggio degli intravitreali anti-VEGF compreso quello di «Avastin» per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'eta' e per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuita' visiva non peggiore di 20/40;

Vista la determina AIFA n. 66073 del 15 giugno 2020, relativa all'inserimento del medicinale Mvasi nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1 comma 4-bis della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modifiche e integrazioni, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico;

Vista la determina AIFA n. 1379 del 28 dicembre 2020, concernente l'istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale ed alla somministrazione intravitreale dei medicinali anti-VEGF nelle indicazioni AMD e DME ed in particolare l'art. 3, avente ad oggetto le modalita' di somministrazione intravitreale, tra gli altri, dei medicinali a base di bevacizumab;

Vista la determina AIFA n. 37250 del 26 marzo 2021, relativa all'inserimento dei medicinali a base di Bevacizumab (Avastin o biosimilare Mvasi) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1 comma 4-bis della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modifiche e integrazioni, come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica proliferante in cui non e' presente edema maculare (emovitreo e/o distacco trattivo);

Vista la determina n. 1257 del 20 ottobre 2021, concernente la riclassificazione del medicinale per uso umano «Alymsys», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 261 del 2 novembre 2021;

Tenuto conto dei dati disponibili, inclusa la composizione qualitativa e quantitativa, relativi al biosimilare dei farmaci a base di bevacizumab (Alymsys);

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 9, 10 e 11

giugno 2021 - stralcio verbale n. 49;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 8, 9 e 12 luglio 2021 - stralcio verbale n. 50;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale Alymsys (Bevacizumab) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-bis della legge 23 dicembre 1996 n. 648 e successive modifiche e integrazioni;

Vista la delibera del consiglio di amministrazione dell'AIFA n. 1 del 25 gennaio 2022 relativa all'approvazione della richiesta di inserimento del medicinale Alymsys (Bevacizumab) per uso intravitreale 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 (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica;

Determina:

Art. 1

1. Il medicinale ALYMSYS (Bevacizumab) è incluso nell'elenco di cui all'art. 1, comma 4-bis, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modifiche e integrazioni, per le seguenti indicazioni: «trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica».

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA www.aifa.gov.it

Art. 2

1. Al fine di tutelare il paziente nell'uso di un medicinale per un'indicazione non autorizzata, l'erogazione del medicinale Alymsys (Bevacizumab), per le indicazioni di cui all'art. 1, a totale carico del Servizio sanitario Nazionale, deve essere effettuata nel rispetto delle seguenti condizioni:

a) il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale deve essere effettuato 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 seguire lo specifico protocollo descritto nell'allegato 1 della nota 98 e parte integrante di questo documento che, oltre alla fase di frazionamento, indica le modalità di conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti;

b) la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale a carico del dal Servizio sanitario nazionale deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle rispettive Direzioni sanitarie nel rispetto delle regole di asepsi e deve essere effettuata esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni secondo meglio precisato nella determina AIFA n. 1379/2020, citata in premessa;

c) la somministrazione del farmaco deve avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppur a un costo piu' elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

d) attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse;

e) rispetto delle condizioni presenti nella scheda multifarmaco semplificata web based AIFA reperibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>

Art. 3

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

Roma, 9 maggio 2022

Il dirigente: Petraglia

Allegato 1

Bevacizumab e' un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Bevacizumab e' commercializzato, in Italia, in flaconcini da 100 mg e 400 mg, classificati in regime di fornitura, cosi' come previsto dall'art. 92 del decreto legislativo n. 219/1996, OSP «medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili». Per tale motivo si richiamano le disposizioni previste al comma 4 del citato art. 92, in base alle quali i medicinali disciplinati dal medesimo articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Ne consegue che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovativita' delle modalita' di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica non puo' essere utilizzato in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di «Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni».

Bevacizumab non e' autorizzato per l'uso intravitreale che deve considerarsi off label.

Bevacizumab monodose per uso intravitreale e' un farmaco industriale allestito per uso off label destinato a un singolo paziente la cui prescrizione e il successivo allestimento devono essere effettuati in conformita' a quanto previsto all'art. 5 del decreto-legge n. 23/1998, convertito nella legge n. 94/1998 (Bevacizumab per uso intravitreale puo' essere prescritto e somministrato solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo piu' elevato a carico del Servizio sanitario nazionale).

Il frazionamento e confezionamento di Bevacizumab per uso intravitreale puo' essere effettuato solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito NBP) come previste dalla Farmacopea italiana XII edizione, a garanzia della sterilita' e della sicurezza del medicinale.

L'allestimento di Bevacizumab intravitreale deve essere effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilita' del farmacista, nel rispetto delle norme di buona preparazione dei medicinali (NBP) come da FU Italiana XII ed.

Le farmacie ubicate all'esterno dei centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e che operano nel rispetto

dei requisiti previsti dalle NBP potranno allestire le dosi di bevacizumab intravitreale, previo accordo sottoscritto con il centro presso cui il paziente potrà essere trattato.

Al fine di garantire la tracciabilità e la sicurezza del prodotto allestito, tale accordo dovrà descrivere le modalità di:

acquisto dei flaconcini di bevacizumab da parte del centro ospedaliero ad alta specializzazione e consegna alla farmacia aperta al pubblico;

conservazione dei flaconi di Bevacizumab nella farmacia aperta al pubblico;

invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo di Bevacizumab per uso intravitale;

allestimento delle siringhe di Bevacizumab per uso intravitreale sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione, in attesa di consegna al centro ospedaliero ad alta specializzazione;

trasporto e consegna delle siringhe di Bevacizumab per uso intravitreale dalla farmacia che ha allestito la preparazione al centro ospedaliero ad alta specializzazione individuato dalla Regione presso cui il paziente potrà essere trattato.

Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero ad alta specializzazione le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

AIFA, infine, invita gli operatori sanitari coinvolti e i pazienti a una attenta valutazione delle sospette reazioni avverse associate all'uso intravitreale dei farmaci e alla loro segnalazione.