



**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN, Roche)
PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Giugno 2008

Terzo Aggiornamento – Aprile 2011

Quarto Aggiornamento - Ottobre 2012

Quinto Aggiornamento – Ottobre 2012

Sesto Aggiornamento – Luglio 2014

Settimo Aggiornamento – Ottobre 2016

Gentile Sig./Sig.ra

Il Bevacizumab (Avastin)

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha reintrodotto l'erogabilità del farmaco off-label Avastin a carico del SSN per il trattamento della degenerazione maculare senile (Determina AIFA 30 gennaio 2015 - allegato 1). Per le altre maculopatie essudative e per il glaucoma neovascolare Avastin non è erogabile a carico del SSN ma rimane prescrivibile come farmaco off-label (allegato 2 documento del CTS SOI).

Avastin è un anticorpo monoclonale che, estratto dalla cavia, è stato adattato all'uomo, ossia "umanizzato", in modo da evitare la risposta del sistema immunitario e che ha dimostrato di possedere spiccate attività antiangiogeniche, antiedemigene e di arrestare la genesi vascolare, questo farmaco è definito tecnicamente come anti-VEGF.

Le indicazioni della scheda tecnica di questo farmaco prevedono l'utilizzo in terapia oncologica per bloccare la crescita della rete neovascolare anarchica nell'ambito di forme tumorali metastatiche del colon-retto.

Recentemente la scheda tecnica di questo farmaco è stata revisionata con l'inserimento delle complicanze legate al suo uso per somministrazione intravitreale (allegato 3 - estratto del RCP di Avastin).

Le complicanze descritte nell'allegato 3 sono tipiche di tutti i farmaci anti-VEGF e, quindi, anche dei farmaci on-label come Eylea, Lucentis e Macugen.

Le possibili applicazioni in ambito oculistico riguardano la terapia delle degenerazioni maculari di tipo neovascolare, e delle malattie vascolari della retina caratterizzate da una marcata componente edematosa ed essudativa come la retinopatia diabetica e l'occlusione della vena centrale della retina.

Il Bevacizumab è stato originariamente disegnato e sviluppato per il trattamento del carcinoma del colon e del retto metastatico per una somministrazione di 5mg/Kg per via endovenosa con frequenza bisettimanale per un numero di infusioni variabile in base alla risposta clinica.

In ambito oftalmologico viene utilizzato per via intravitreale a dosaggi molto inferiori (1.0, 1.25, 1.5, 2.0 o 2.5 mg) a seconda dei diversi studi riportati in letteratura. Tali quantità sono somministrate a cadenza mensile e con regimi di somministrazione variabili: una o tre



iniezioni iniziali e successive re-iniezioni sulla base di criteri anatomici e funzionali di persistenza o recidiva della lesione neovascolare.

Gli eventi avversi più comuni correlati agli alti dosaggi della somministrazione sistemica sono:

- l'ipertensione arteriosa (dal 22% al 32%) reversibile nell'84% dei casi mediante terapia antiipertensiva;
- la proteinuria asintomatica dal 21% al 38% dei pazienti, la sua comparsa non è associata a disfunzione renale e non preclude la continuazione del trattamento;
- la sindrome nefrosica è rara ed impone la sospensione della terapia;
- la tromboembolia arteriosa: l'incidenza di eventi tromboembolici (ictus cerebrale, TIA, infarto del miocardio) è simile (18% – 19.4%) a quella riscontrata nei soggetti trattati con placebo (16.2% – 18.3%); il rischio è maggiore in pazienti con età superiore a 65 anni o con un'anamnesi positiva per tromboembolismo arterioso;
- il rallentamento del tempo di cicatrizzazione delle ferite si è riscontrato nei pazienti che erano stati sottoposti a intervento chirurgico durante il trattamento
- la frequenza di emorragie cutanee (petecchie, ecchimosi) o mucose (epistassi) va dal 3.1% al 5.1%.
- perforazioni gastrointestinali: complicanza rara (1,4% – 2,0%) ma potenzialmente fatale (0.4% – 1.0%).

Gli eventi avversi correlati alla via di somministrazione intravitreale sono presumibilmente meno importanti. Infatti i pazienti che ricevono il bevacizumab per malattie oculari sono in generale in uno stato di salute migliore rispetto ai pazienti con tumori del colon-retto metastatico e ricevono una dose significativamente inferiore che è rilasciata solo all'interno dell'occhio.

Recenti studi prospettici randomizzati controllati e indipendenti sull'impiego off-label di Avastin in ambito oftalmico confrontato con l'impiego on-label di Lucentis hanno concluso che:

- Avastin e Lucentis hanno effetti equivalenti sull'acuità visiva
- la somministrazione "al bisogno" è sostanzialmente efficace quanto il trattamento mensile
- durante il secondo anno, i pazienti trattati con Avastin al bisogno hanno richiesto in media 6.8 iniezioni mentre quelli trattati con Lucentis al bisogno hanno richiesto in media 5.7 iniezioni; in pratica una iniezione in più all'anno per i pazienti trattati con Avastin
- nei pazienti trattati con Avastin si osserva un minor riassorbimento del liquido maculare ed un aumento dell'area della lesione rispetto a quelli trattati con Lucentis senza che questa differenza incida sull'acuità visiva
- nei pazienti trattati con Lucentis si rileva una maggiore tendenza allo sviluppo di atrofia geografica
- la proporzione di eventi vascolari sistemici è risultata estremamente bassa per entrambi i farmaci;
- l'incidenza di uno o più eventi sistemici gravi è maggiore nel gruppo trattato con Avastin
- per entrambi i farmaci si sono osservati più eventi avversi nei soggetti trattati "al bisogno" rispetto a quelli in trattamento mensile, per cui l'insorgenza di questi eventi non sembrerebbe dose-dipendente



- l'incidenza di endoftalmite non risulta significativamente diversa tra i due farmaci.
Lo scopo del trattamento è cercare di prevenire una ulteriore riduzione della capacità visiva. Sebbene alcuni pazienti abbiano riscontrato un miglioramento della visione, il farmaco non può ristabilire la visione già persa e non può garantire la prevenzione di una ulteriore perdita di capacità visiva. La somministrazione deve avvenire ad intervalli regolari (circa ogni 4/6 settimane) fin quando lo stato anatomico e funzionale lo richiedano.

Per una corretta somministrazione il farmaco predetto deve essere preventivamente frazionato in dosi monouso; il frazionamento, siccome può costituire una fase critica della cura, deve essere eseguito con il massimo rigore e secondo le linee di istruzioni impartite dalla SOI – AMOI.

Uso in gravidanza, allattamento, bambini e adolescenti

Non esistono dati relativi all'uso di questi farmaci in queste categorie di pazienti per cui se ne sconsiglia l'uso. Nelle donne in età fertile in cui sia necessario l'utilizzo di questi farmaci deve essere consigliato un trattamento contraccettivo efficace prima dell'inizio del trattamento.

Trattamento bilaterale contemporaneo

Non esistono dati relativi alla somministrazione contemporanea in entrambi gli occhi di questi farmaci. Se viene effettuato il trattamento bilaterale contemporaneo potrebbe aumentare l'esposizione sistemica con un possibile aumento del rischio di eventi avversi sistemici.

L'iniezione intravitreale

L'occhio può essere reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retrobulbare. E' anche possibile un'anestesia generale. La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste.

L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) in base alla **Linee di Indirizzo SOI per l'Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (allegato 4)**.

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano di trattamento.

Dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico le indicazioni a cui attenersi adatte al suo caso le saranno esposte dall' oculista o dall'anestesista.

Decorso postoperatorio

Prima di lasciare il centro chirurgico viene consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio ed a prevenire complicazioni. In caso di dubbi sulla modalità del corso postoperatorio, il paziente deve contattare uno dei componenti dell'equipe chirurgica.

Le cure locali postoperatorie solitamente consistono nell'instillazione di gocce ed eventualmente nell'applicazione di una protezione oculare secondo le modalità e per un periodo di tempo che le saranno spiegati dal suo chirurgo.



Alla terapia locale può essere necessario aggiungere una terapia sistemica di durata variabile, anch'essa descritta nelle istruzioni che Le verranno rilasciate.

A casa dopo l'intervento

Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi su una sedia (in alternativa può stare sdraiato a letto), deve aprire bene ambedue gli occhi e guardare verso il soffitto; poi deve abbassare con l'indice della mano sinistra la palpebra inferiore; in tal maniera fra l'occhio e la palpebra si forma una specie di coppa che serve a ricevere le gocce di collirio medicinale; qui vanno instillate 1-2 gocce del prodotto. Il paziente deve poi chiudere delicatamente le palpebre (senza stringerle) e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati uno di seguito all'altro a distanza di qualche minuto.

E' bene che almeno nei primi 2-3 giorni sia un familiare, o altra persona, ad instillare/applicare i colliri/pomate.

Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non esercitare pressioni sull'occhio appena operato. L'occhio operato può essere bendato (per uno o più giorni) a seconda delle indicazioni dell'oculista curante.

Una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con un fazzolettino detergente monouso; chi esegue tale manovra deve evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata.

Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e indolenzito; ci può essere sensazione di corpo estraneo e fastidio alla luce.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare alcune altre attenzioni:

- può dormire dal lato dell'occhio operato senza però comprimere l'occhio
- non deve assolutamente strofinare l'occhio operato;
- può lavarsi regolarmente il viso facendo però attenzione a non strofinare l'occhio operato e a non esercitare pressioni;
- l'uso di macchinari o di strumenti pericolosi sono sconsigliati per un periodo di almeno una settimana.

Il decorso postoperatorio non è fatto però solo di divieti; il paziente fin dai primi giorni può fare molte cose, per esempio:

- fin dal giorno dell'operazione può leggere, scrivere, guardare la televisione ecc,
- il bagno e la doccia possono essere fatti fin dal primo giorno successivo all'operazione avendo cura di non bagnare l'occhio operato; per lavarsi i capelli attendere 2-3 giorni dall'intervento e durante il lavaggio tenere l'occhio operato chiuso
- l'asciugacapelli può essere adoperato purché il getto di aria calda non venga diretto verso l'occhio operato; le signore possono andare dal parrucchiere già 2-3 giorni dopo l'operazione
- la barba può essere fatta fin dal giorno seguente all'operazione.

Il recupero visivo

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo e può anche essere nullo, scarso o incompleto. In taluni casi tale recupero è solo transitorio e il visus regredisce dopo un periodo variabile di tempo dall'intervento chirurgico. L'entità di visione recuperabile con l'intervento dipende



molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio, in particolare della macula, della retina, del nervo ottico e della cornea; quindi, la presenza di una lesione concomitante in queste strutture può limitare il recupero visivo derivante dall'intervento.

Il paziente deve ricordarsi che l'occhio va periodicamente controllato dall'oculista; nei mesi e negli anni successivi all'intervento egli deve quindi sottoporsi a controlli periodici. Tipicamente per questo tipo di trattamento è necessario ripetere la somministrazione del farmaco per via intravitreale secondo una periodicità stabilita dall'oculista curante.

Le complicanze oculari e sistemiche legate ai farmaci anti-VEGF e quelle legate alla procedura di somministrazione sono riportate nell'allegato 3

Anche questo 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.

Le complicanze, 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 a seguito dell'intervento. Ognuna delle complicanze citate può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare a cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Allergie

Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, 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, polvere, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al Suo Oculista.

Complicanze oculari

- Complicanze preoperatorie (legate all'anestesia con iniezione): perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare, lesione del nervo ottico, emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare, lesione dei muscoli dell'occhio
- Complicanze intraoperatorie: lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- Complicanze postoperatorie: lacerazione della retina e/o distacco retinico possono verificarsi dopo l'intervento e necessitare di un trattamento complementare con un ulteriore intervento chirurgico e/o laser; distacco di coroide, infezione oculare, alterazioni della macula, emorragia retinica e/o vitreale, proliferazione vitreoretinica, cataratta, rottura sclerale/scleromalacia, 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 mosche volanti), ptosi (abbassamento della palpebra superiore), atrofia del nervo ottico, glaucoma.



Il suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito.

AVVERTENZE CONCLUSIVE

- 1) L'iniezione intravitreale con anti-VEGF è l'unico trattamento possibile per la sua patologia.
- 2) Il farmaco off-label AVASTIN ha efficacia e sicurezza equivalenti al farmaco on-label LUCENTIS secondo i dati scientifici e da quanto si può appurare dalla letteratura mondiale.
- 3) Il recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio.
- 4) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano operatorio iniziale.
- 5) Il non eseguire correttamente le cure, le medicazioni ed i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 6) Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 7) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare.
- 8) La terapia prevede la ripetizione periodica dell'iniezione intravitreale
- 9) E' necessario nel suo stesso interesse che, prima di sottoporsi all'intervento, lei riceva le informazioni necessarie per poter firmare l'atto di consenso all'intervento; quindi è invitato a leggere accuratamente il presente scritto e a porre ogni eventuale quesito al suo oculista,
- 10) L'uso intravitreale del farmaco Avastin richiede il suo previo frazionamento, che deve essere eseguito secondo le istruzioni impartite dalla SOI - AMOI

TEST DI ACQUISIZIONE DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTA SCHEDA

Il paziente scrive di suo pugno la risposta accanto ad ogni domanda

1. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze sistemiche del trattamento con farmaci anti-VEGF è la tromboembolia?

2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari della iniezione intravitreale di farmaci è l'endoftalmite?



3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto la vista potrà continuare a peggiorare e che potrà essere necessario ripetere periodicamente il trattamento?

Data

Firma del paziente

La presente nota informativa ha la finalità di permetterle di rilasciare un consenso che sia effettivamente informato, consapevole e condiviso con il suo medico. E' quindi invitato a leggere accuratamente quanto scritto prima di sottoporsi al trattamento medico o chirurgico, evidenziando qualsiasi aspetto non le sia sufficientemente chiaro e/o qualsiasi ulteriore perplessità. Per quanto riguarda le informazioni relative alla struttura (personale, macchinari, servizi, ecc.) la invitiamo a rivolgersi direttamente al Direttore Sanitario.

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

Data ____/____/____ Firma leggibile _____

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

Firma leggibile (medico) _____

Nelle pagine successive viene allegato il modulo di Atto di consenso.

ALLEGATI:

1. determina AIFA 30 gennaio 2015
2. documento del CTS SOI
3. estratto del riassunto delle caratteristiche del prodotto AVASTIN
4. linee di Indirizzo SOI per l'Iniezione di Farmaci per via Intravitreale

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 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 n.38 del 16-2-2015)

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

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, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'AIFA, e successive modificazioni;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, serie generale n. 254 del 31 ottobre 2009;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro visti semplici, f. n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui il professor Luca Pani e' stato nominato direttore generale dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto, in particolare, l'articolo 1, comma 4-bis, del decreto-legge n. 536/1996, convertito nella legge n. 648/1996 sopra citato, inserito dall'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, convertito in legge 16 maggio 2014, n. 79, che ha previsto la possibilita' di inserimento nell'elenco di cui alla legge n. 648/1996, con erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, di medicinali utilizzabili per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, anche in caso di alternativa terapeutica gia' autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunita' medico-scientifica, nazionale e internazionale, secondo parametri di economicita' e appropriatezza;

Vista la determinazione AIFA del 23 maggio 2007, recante «Inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nel trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare», come modificata dalle determinazioni AIFA del 4 marzo 2009 e del 28 ottobre 2010;

Vista la determinazione AIFA del 18 ottobre 2012, recante «Esclusione del medicinale bevacizumab (Avastin) dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648», con cui e' stata abrogata la determinazione AIFA del 28 ottobre 2010;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanita', Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014;

Viste le richieste delle regioni Veneto ed Emilia Romagna finalizzate all'inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale del farmaco bevacizumab (Avastin) per l'indicazione terapeutica «degenerazione

maculare correlata all'eta'» (AMD);

Visto il parere favorevole a tale inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 9 e 10 giugno 2014, di cui allo stralcio di verbale del 19 giugno 2014;

Ritenuto pertanto, necessario ed urgente inserire, ai sensi dell'articolo 1, commi 4 e 4-bis del decreto-legge n. 536/1996, convertito nella legge n. 648/1996, il medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'eta'» (AMD);

Vista la determina n. 622 DG/2014 del 23 giugno 2014 (Gazzetta Ufficiale n. 147 del 27 giugno 2014) recante inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale bevacizumab - Avastin nell'elenco ex lege n. 648/1996;

Vista la segnalazione dell'Autorita' garante della concorrenza e del mercato, ai sensi dell'art. 21 della legge n. 287/1990, in data 13 gennaio 2015 prot. 0011091, finalizzata all'inserimento di centri di alta specializzazione anche di natura privata per il trattamento con il farmaco bevacizumab (Avastin);

Visto il parere favorevole a tale ampliamento, reso dalla Commissione consultiva tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 19-20-21 gennaio 2015.

Determina:

Art. 1

Inserimento del medicinale bevacizumab-Avastin nell'elenco ex lege n. 648/1996

1. Il medicinale bevacizumab - Avastin e' inserito nell'elenco istituito ai sensi dell'art. 1, commi 4 e 4-bis, del decreto-legge n. 536/1996, convertito nella legge n. 648/1996, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'eta'» (AMD).

Art. 2

Condizioni per l'erogazione del medicinale bevacizumab - Avastin nell'elenco ex lege n. 648/1996

1. L'erogazione del medicinale bevacizumab (Avastin) deve essere effettuata secondo le seguenti condizioni, finalizzate alla tutela del paziente nell'uso del suddetto farmaco per un'indicazione non registrata:

a) Allo scopo di garantire la sterilita', il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale dovra' essere effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione;

b) La somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovra' essere riservata esclusivamente a Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni;

c) La somministrazione del farmaco potra' 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 ad un costo piu' elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

d) Attivazione di un registro di monitoraggio alla quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

Art. 3

Modalita' di prescrizione

1. La prescrizione del farmaco, a carico del Servizio sanitario nazionale, da parte dei centri utilizzatori deve essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione della scheda di prescrizione informatizzata, secondo le indicazioni sul sito <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

Art. 4

Rivalutazione delle condizioni

1. L'AIFA si riserva di assumere ogni diversa valutazione e ogni piu' opportuna determinazione a tutela della sicurezza dei pazienti, in applicazione dell'art. 1, comma 4-bis, del decreto-legge n. 536/1996, convertito nella legge n. 648/1996, a seguito dell'analisi dei dati raccolti attraverso il suddetto monitoraggio o di ogni ulteriore evidenza scientifica che dovesse rendersi disponibile.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e sostituisce la precedente determina n. 622 DG/2014 del 23 giugno 2014 (Gazzetta Ufficiale n.147 del 27 giugno 2014).

Roma, 30 gennaio 2015

Il direttore generale: Pani



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1869 a difesa della vista

ALLEGATO 2

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO SOI

Approvato il 7 ottobre 2012

AVASTIN: MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Lo scorso 30 agosto 2012 il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha modificato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Avastin al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

Specificamente introducendo il seguente punto:

Uso intravitreale

Avastin non è formulato per l'uso intravitreale

Patologie dell'occhio

In seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin, composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Questi eventi includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, distacco di retina, lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche e emorragie congiuntivali. Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

Effetti sistemici a seguito dell'uso intravitreale

Una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. Sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF e vi è un rischio teorico che possono riguardare l'inibizione di VEGF.

A seguito di questa variazione al RCP di Avastin la CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) nella seduta del 26 e 27 settembre 2012 ha disposto:

- a. la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;
- b. la predisposizione di un sistema di monitoraggio specifico e raccolta dati sui pazienti che passeranno dall'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) ad altro trattamento per la degenerazione maculare;
- c. la richiesta alle Regioni di dati sulle reazioni avverse locali e sistemiche rilevate con l'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab).

Contemporaneamente AIFA ha erogato una raccomandazione:

"Al fine di garantire la sicurezza dei pazienti trattati, AIFA raccomanda ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale".



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1869 a difesa della vista

Il **Comitato Tecnico Scientifico** della SOI precisa che:

1. il fatto che AVASTIN non sia formulato per l'uso intravitreale non costituisce di per sé una controindicazione all'uso dello stesso come terapia off-label e non rende il prodotto against-label. I prodotti off-label sono tipicamente formulati per indicazioni e modalità di somministrazione diverse da quelle on-label.
2. le patologie dell'occhio previste nella RCP per l'uso di Avastin non sono in alcun modo correlabili a questo farmaco correttamente frazionato e somministrato (ad esempio, come raccomandato dalle Linee di Indirizzo SOI per le Iniezioni Intravitreali) ma, sono strettamente correlabili alla procedura di somministrazione in camera vitreale di qualsiasi farmaco approvato o non approvato, come ampiamente documentato dalla letteratura scientifica internazionale
3. gli effetti sistemici a seguito dell'iniezione intravitreale di Avastin non sono causati solo da questo farmaco ma, essendo legati alla azione di inibizione del VEGF, sono inevitabilmente tipici di tutti i farmaci anti-VEGF e, quindi, anche di quelli approvati per uso intravitreale (Lucentis e Macugen), come ampiamente documentato dalla letteratura scientifica internazionale
4. la rimozione di Avastin dalla 648/96 per le indicazioni diverse dalla DMS neovascolare implica esclusivamente la non rimborsabilità del farmaco a carico del SSN anche per il trattamento delle maculopatie diverse dalla DMS neovascolare. Questa decisione appare del tutto infondata e contraddittoria visto che la CTS dell'AIFA prima rimuove Avastin dalla 648/96 e poi predisporre un sistema di monitoraggio specifico e di raccolta dati. Avastin è stato inserito nella 648/96 nella primavera del 2007 per non ostacolare l'esplosione dell'unica terapia disponibile per la DMS neovascolare e consentire a tutti l'accesso alla cura. Solo il grande successo di Avastin ha portato alla nascita di farmaci simili ma confezionati per l'uso intravitreale. Nel 2009, con l'arrivo di Lucentis e Macugen, Avastin non è stato più erogabile a carico del SSN per il trattamento della DMS.
5. per quanto attiene alla raccomandazione AIFA, è necessario osservare che la valutazione del rapporto rischio/beneficio è il fondamento di ogni atto medico e chirurgico e, in questa ottica, la particolare attenzione alla somministrazione intravitreale appare del tutto ingiustificata. Difatti, i dosaggi del farmaco somministrato per via sistemica nel trattamento dei tumori sono enormemente più alti di quelli somministrati nel vitreo e, quindi, il rischio di avere le complicanze sistemiche descritte per la somministrazione intravitreale è enormemente più alto. Eppure, per via sistemica e per quei dosaggi Avastin è approvato, mentre per i minimi dosaggi intravitreali Avastin viene considerato pericoloso.

Avastin rimane un farmaco off-label il cui utilizzo rientra nel recente Decreto del Ministro della Salute ed è coperto dal Sistema Assicurativo SOI per l'impiego in tutte le maculopatie essudative inclusa la DMS neovascolare e nel glaucoma neovascolare.



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1869 a difesa della vista

ALLEGATO 3

ESTRATTO DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO AVASTIN

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 25 mg di bevacizumab.

Ogni flaconcino contiene, rispettivamente, 100 mg di bevacizumab in 4 ml e 400 mg in 16 ml, corrispondenti a 1,4 e 16,5 mg/ml quando diluiti come raccomandato.

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Uso intravitreale

Avastin non è formulato per l'uso intravitreale

Patologie dell'occhio

In seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin, composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Questi eventi includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, distacco di retina, lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche e emorragie congiuntivali. Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

Effetti sistemici a seguito dell'uso intravitreale

Una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. Sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF e vi è un rischio teorico che possono riguardare l'inibizione di VEGF.



LINEE DI INDIRIZZO

Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IV)
Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007
Primo aggiornamento – Aprile 2011
Secondo Aggiornamento - Ottobre 2011
Terzo Aggiornamento - Ottobre 2014

Premessa

La via intravitreale rappresenta una importante e privilegiata via di somministrazione di farmaci che, per le caratteristiche del bulbo oculare, necessita di una procedura paragonabile a quella di un intervento chirurgico. Oltre alle possibili complicanze legate alla procedura di somministrazione si devono considerare le possibili complicanze locali e sistemiche correlate alla tipologia dei farmaci iniettati. I farmaci più comunemente usati per via intravitreale possono richiedere somministrazioni ripetute con cadenze anche mensili, per periodi a volte superiori ad un anno.

SOI ha attivato fin dal 2007 un documento Linee Guida inerente le IV, collegato con la copertura assicurativa dedicata all'utilizzo di farmaci Off Label, con l'intento di tutelare medici e pazienti, ponendosi l'obiettivo di una riduzione del numero di incidenti/anno collegabili alla procedura.

Introduzione

L'iniezione intravitreale di farmaci è un atto chirurgico maggiore poiché prevede la penetrazione nel bulbo oculare e può essere accompagnata da importanti complicanze sia a carico degli elementi anatomici interni al bulbo oculare (cristallino, corpo ciliare, vitreo, retina) sia a carico di tutto il bulbo oculare (infezioni).

In letteratura sono descritte complicazioni sistemiche gravi in soggetti trattati per via intravitreale con i farmaci usati più comunemente (antiVEGF).

Per ridurre al minimo il rischio di endoftalmite è necessario che questa procedura chirurgica sia eseguita in una sala operatoria con requisiti idonei all'attività di chirurgia endobulbare: una sala operatoria o ambulatorio chirurgico ospedalieri, o una sala operatoria o ambulatorio chirurgico di struttura extraospedaliera autorizzati dalla competente autorità sanitaria regionale.

L'eventuale frazionamento del farmaco da iniettare deve essere eseguito sotto cappa sterile a flusso laminare verticale, secondo le normative della farmacopea ufficiale.

Prima della chirurgia

La compilazione della cartella clinica ambulatoriale è atto fondamentale e insostituibile.

La cartella clinica ambulatoriale deve essere completa in ogni sua parte inclusa l'anamnesi, la segnalazione di eventuali condizioni d'ipersensibilità, le terapie in corso e le indagini specialistiche finalizzate all'esecuzione della terapia iniettiva come ad esempio: FAG, ICGA, OCT.

Particolare attenzione deve essere data alle informazioni necessarie al rilascio dell'atto di consenso al trattamento. Il medico illustra e spiega l'intervento al paziente, condividendone l'opportunità, come da modulo di consenso informato predisposto dalla SOI, fornendo altresì i chiarimenti richiesti.



Il giorno dell'intervento

1. ritiro dell'atto di consenso debitamente compilato
2. verifica che il paziente abbia assunto l'eventuale terapia sistemica con cui è abitualmente in trattamento e che le condizioni generali siano rimaste invariate
3. verifica che entrambi gli occhi non abbiano in corso eventuali processi infiammatori o infettivi
4. preparazione del personale di sala operatoria: tutto il personale di sala operatoria deve essere in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati)
5. preparazione del chirurgo: il chirurgo deve essere in condizioni di sterilità (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati, camice sterile, guanti sterili).
6. preparazione del paziente prima dell'accesso alla sala operatoria:
 - a. somministrazione di eventuali altre terapie locali oculari come ad esempio midriatici
 - b. il paziente deve essere preparato per accedere alla sala operatoria in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, sovrascarpe e vestaglia monouso)
7. preparazione del paziente in sala operatoria:
 - a. posizionamento sul lettino operatorio
 - b. eventuale accesso venoso
 - c. monitoraggio cardiorespiratorio con ossimetro
8. preparazione dell'occhio da operare:
 - a. accurata disinfezione della cute perioculare e palpebrale con soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico
 - b. instillazione nel sacco congiuntivale di soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico lasciata agire per almeno 2 minuti
 - c. apposizione di telo monouso sterile con accesso adesivo al bulbo oculare
 - d. apposizione di blefarostato
 - e. lavaggio accurato con soluzione salina bilanciata
9. esecuzione dell'iniezione:
 - a. confermare se occhio destro o sinistro
 - b. confermare se occhio fachico o pseudofachico per differenziare eventuale marcatura del punto di iniezione
 - c. esecuzione dell'iniezione intravitreale
10. medicazione del paziente: la somministrazione di colliri antibiotici nel periodo postoperatorio ha dimostrato di ridurre la flora batterica congiuntivale ma non vi sono evidenze scientifiche che riduca il rischio di endoftalmite, pertanto è indicata solo a giudizio del chirurgo



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1869 a difesa della vista

11. i dati identificativi della fiala del farmaco iniettato devono essere allegati alla cartella clinica; quando presente applicare adesivo con codice a barra dedicato
13. controllo da parte del personale di sala delle condizioni psicofisiche del paziente e trasferimento in sala attesa/dimissioni
14. rilascio d'istruzioni scritte per il periodo postoperatorio

Dopo l'intervento

Necessità di visita oculistica di controllo entro 72 ore dalla procedura iniettiva.

La comparsa di eventuali complicanze (endofalmitis, cataratta traumatica, distacco di retina, effetti sistemici gravi) deve essere segnalata in cartella clinica ambulatoriale e comunicata oltre che alla competente autorità di farmacovigilanza, anche al CTS della SOI ad apposito indirizzo e mail dedicato: cts.soi@sedesoi.com.



ATTO DI CONSENSO per INIEZIONI INTRAVITREALI RIPETUTE
con il FARMACO OFF-LABEL AVASTIN

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Ottobre 2012

COGNOME

NOME.....

CF:.....

Affetto da

nell'occhio DESTRO

SINISTRO

ENTRAMBI

dichiara in piena coscienza

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato adeguatamente informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarò operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsento, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura del piano terapeutico proposto per il trattamento della mia patologia consistente nella iniezione intravitreale ripetuta del farmaco off-label AVASTIN
- che il documento scritto di informazione è stato spiegato e consegnato il.....
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche con farmaci on-label
- di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento off-label con AVASTIN
- di aver compreso che il trattamento della mia patologia richiede l'esecuzione di un certo numero di iniezioni intravitreali del farmaco off-label AVASTIN e che non è possibile stabilire prima dell'inizio del trattamento il numero delle iniezioni necessarie che dipenderà dalla risposta al trattamento e dalla evoluzione della malattia
- di aver potuto chiedere al responsabile del trattamento Dr.....
ulteriori chiarimenti sui seguenti punti:.....
.....
.....
e di aver avuto risposte chiare, complete ed esaurienti
- di essere informato sull'obbligo di segnalare agli oculisti curanti ogni eventuale effetto collaterale che dovesse comparire successivamente alla iniezione intravitreale del farmaco off-label AVASTIN e sulle conseguenze per la salute generale derivanti dalla omissione di questa segnalazione



SOI
Società Oftalmologica Italiana
Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1879 a difesa della vista

Per informazioni e ulteriori dati visitate il sito www.soi.it

- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di avere avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**si rilascia il consenso al programma terapeutico
con iniezioni ripetute del farmaco off-label AVASTIN**

nell'occhio

DESTRO

SINISTRO

si autorizza

- il responsabile del programma terapeutico Dr.....
e la sua equipe ad eseguire il trattamento oggetto dell'allegato documento di informazione
- la eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, in quest'ultimo caso, anche il trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- ad effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante lo svolgimento del trattamento o a seguito del trattamento
- ad effettuare tutte le variazioni al trattamento - anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati nel corso del trattamento - che si rendessero necessarie durante lo svolgimento dello stesso

Data _____

Firma del paziente _____

Firma di chi riceve il presente documento _____