

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

Farmaci anti VEGF inclusi nella Nota AIFA:

- **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)
- **Faricimab (Vabysmo®)**
120 mg/ml 0,24 ml 1 flaconcino per iniezione intravitreale
- **Ranibizumab (Lucentis®)**
10mg/ml 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale).

La presente nota definisce le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del SSN dei:

- medicinali aventi per principio attivo aflibercept, faricimab e ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (neovascular Age-related Macular Degeneration, nAMD) o dell'edema maculare diabetico (Diabetic Macular Edema, DME);
- medicinali aventi per principio attivo bevacizumab nel trattamento della nAMD 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 nAMD.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ E REGIME DI FORNITURA

Per tutti i farmaci in nota: H/OSP

PRESCRITTORE

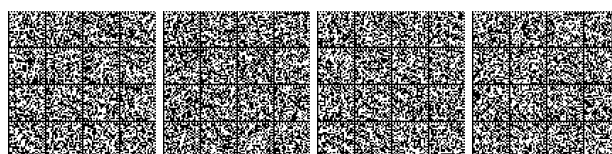
Medico oculista che dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito di AIFA al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>.

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.

CONFRONTO TRA I FARMACI ANTI-VEGF

Per quanto riguarda la nAMD, gli studi non mostrano differenze 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, 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.

Tra i nuovi farmaci disponibili per il trattamento intravitreale si sono aggiunti il brolucizumab, per la sola indicazione nAMD, e il faricimab, per le indicazioni nAMD e DME. Dal momento che per tali farmaci sono disponibili unicamente studi di non inferiorità, attualmente non è possibile riconoscere a nessuno di essi alcun vantaggio terapeutico in termini di efficacia e sicurezza rispetto alle alternative nelle seguenti condizioni [24-29]:



-

- aflibercept, bevacizumab, brolucizumab, faricimab e ranibizumab per l'indicazione nAMD;
- aflibercept, bevacizumab, faricimab e ranibizumab per l'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.

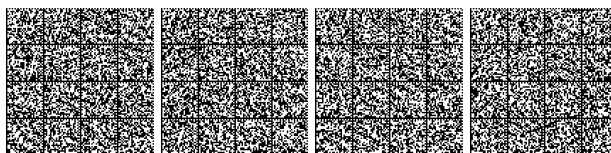
DOVE ESEGUIRE LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE A CARICO DEL SSN

Secondo le indicazioni vigenti, a partire dal parere reso dal Consiglio Superiore di Sanità il 15 aprile 2014 [30], la somministrazione intravitreale di medicinali a base di aflibercept, bevacizumab, brolucizumab, faricimab 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) [31];
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, faricimab 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

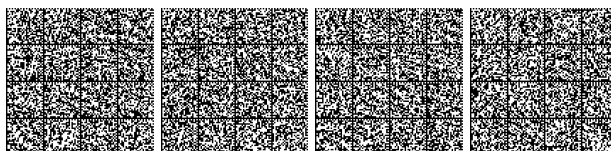
Ogni medicinale autorizzato all'immissione in commercio dispone di una scheda tecnica (label) predisposta dalle autorità competenti, la quale, a partire da quanto richiesto dal soggetto titolare dei diritti di commercializzazione, stabilisce indicazioni e modalità d'impiego (posologia, controindicazioni, 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 verifichino 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.

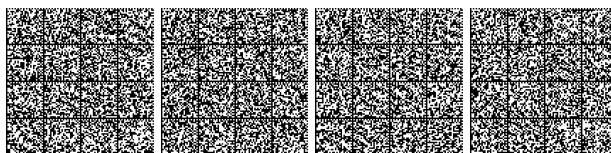
Allegato 1: Procedura per il frazionamento, la conservazione e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab per la somministrazione intravitreale.

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. EUneHTA 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. Wykoff et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. The Lancet 2022; 399: 741 – 755.
 29. Heier et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. The Lancet 2022; 399: 729 – 740.
 30. Parere reso dal Consiglio Superiore di Sanità il 15 aprile 2014 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2149_allegato.pdf



31. 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>

23A05529

DETERMINA 2 ottobre 2023.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vaby-smo», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 602/2023).

IL DIRIGENTE

DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

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 e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

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 in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera

e), del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la determina del Sostituto del direttore generale n. 47 del 9 febbraio 2023 con cui è stata confermata al dott. Trotta Francesco la delega per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Visto l'art. 48, comma 33-ter del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, in materia di specialità medicinali soggette a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

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

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

