

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

Farmaci anti VEGF inclusi nella Nota AIFA:

- **Aflibercept**
40 mg/ml 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale)
- **Bevacizumab (L. 648/96)**
Avastin® o i suoi biosimilari autorizzati da AIFA per uso intravitreale (uso sistemico da frazionare)
- **Brolucizumab**
120 mg/ml – 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale)
- **Faricimab**
120 mg/ml 0,24 ml 1 flaconcino per iniezione intravitreale
- **Ranibizumab**
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, brolucizumab, 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;

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ E REGIME DI FORNITURA

Per tutti i farmaci in nota: H/OSP

PRESCRITTORE

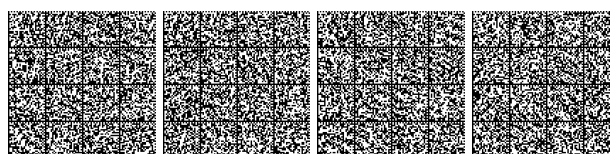
Medico oculista che dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito di AIFA al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>.

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 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, brolucizumab, 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. Per quanto riguarda specificatamente il brolucizumab, il 4 novembre 2021, è stata pubblicata una nota informativa importante [32]. 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/iops.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>
32. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.11.04_NII_Beovu-brolucizumab_IT.pdf

24A00559

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di cirisiniclina, «Kobayzen»

Estratto determina AAM/A.I.C. n. 19 del 19 gennaio 2024

È autorizzata l'immissione in commercio del medicinale KOBAYZEN, le cui caratteristiche sono riepilogate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), foglio illustrativo (FI) ed etichette (Eti), parti integranti della determina di cui al presente estratto, nella forma farmaceutica, dosaggio e confezione alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate:

titolare A.I.C.: Alfrapharma S.r.l., viale Manzoni n. 59 - 00185 - Roma - Italia.

Confezione: «1,5 mg compresse rivestite con film» 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C. n. 049451014 (in base 10) 1HUQG1 (in base 32).

Principio attivo: citisiniclina.

Produttore responsabile del rilascio dei lotti:

Adamed Pharma S.A. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice - Polonia.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Per la confezione di cui all'art. 1 è adottata la seguente classificazione ai fini della rimborsabilità:

classificazione ai fini della rimborsabilità:

apposita sezione della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera c), della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata classe C(nn)

Classificazione ai fini della fornitura

Per la confezione di cui all'art. 1 è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura:

classificazione ai fini della fornitura:

RR - medicinale soggetto a prescrizione

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e foglio illustrativo conformi al testo allegato alla determina, di cui al presente estratto.

È approvato il riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato alla determina, di cui al presente estratto.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolza-

no, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Tutela di mercato

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Tutela brevettuale

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Il titolare dell'A.I.C. è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, in virtù del quale non sono incluse negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza - PSUR

Al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve controllare periodicamente se l'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD), di cui all'art. 107-quater, paragrafo 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali, preveda la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale. In tal caso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale in accordo con l'elenco EURD.

