

ALLEGATO A

SOMMARIO

Sommario	1
1 Introduzione	2
2 Epidemiologia delle maculopatie	3
2.1 Degenerazione maculare legata all'età di tipo essudativo (DMLE)	4
2.2 Edema maculare diabetico (EMD)	4
2.3 Edema maculare (EM) secondario a occlusione venosa retinica (RVO)	5
2.4 Neovascolarizzazione coroideale (CNV) secondaria a miopia patologica (MP)	5
3 Il caso Avastin in Italia e nel Mondo	6
4 Analisi delle evidenze a favore dell'uso di bevacizumab versus aflibercept o ranibizumab nelle vasculopatie retiniche	9
4.1 Efficacia	9
4.2 Sicurezza	11
4.3 Costo-efficacia	11
5 Procedura Regionale per l'allestimento in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) in siringhe monouso per somministrazione intravitreale	12
5.1 Scopo	13
5.2 Responsabilità	13
5.2.1 Servizio intra murale	13
5.2.2 Servizio extra murale	13
5.3 Modalità operative	14
5.3.1 Ambienti	14
5.4 Operatori	14
5.5 Materiali	15
5.6 Allestimento delle siringhe monouso	15
5.7 Validità del preparato di bevacizumab per uso intravitreale	17
5.8 Controlli	17
5.8.1 Controlli microbiologici	18
5.9 Etichettatura	18
5.10 Trasporto della terapia	19

LINEE DI INDIRIZZO E MODALITA' DI PREPARAZIONE E DI UTILIZZO DI BEVACIZUMAB INTRAVITREALE NELLA REGIONE TOSCANA.

1 INTRODUZIONE

È ben noto che il processo di transizione demografica e di invecchiamento della popolazione – comune a tutti i Paesi del mondo occidentale – porta con sé un incremento dell'incidenza e della prevalenza di alcune patologie. Tra queste le maculopatie senili, il diabete e la retinopatia diabetica.

In riferimento a queste, l'introduzione di farmaci con somministrazione intravitreale in oftalmologia ha determinato un miglioramento della prognosi di pazienti con comuni forme di maculopatia o altre patologie oculari, come pure un radicale cambiamento organizzativo e del rispettivo profilo di spesa farmaceutica.

L'innovazione farmaceutica, anche in oftalmologia, ha rivestito ad oggi un duplice ruolo nei confronti dei Sistemi Sanitari. Se da una parte è ad essa che va attribuito il miglioramento della qualità della vita di migliaia di pazienti maculopatici, dall'altra i costi ad essa associati hanno minato **l'omogeneità di trattamento**, caposaldo dell'universalità della sanità italiana.

Di fronte al rischio del contingentamento delle prestazioni, dei tagli lineari e di misure *top-down* di controllo dei comportamenti prescrittivi esiste tuttavia una soluzione che poggia su una rinnovata valorizzazione dei professionisti, in un quadro di alleanza tra medici, cittadini e pazienti. Se la scelta della migliore opzione terapeutica nasce dall'incontro dell'autonomia dei professionisti con la disponibilità delle migliori evidenze cliniche, è solo una pratica prescrittiva sistematicamente indirizzata alla scelta dell'alternativa a maggiore valore aggiunto e **contestualmente economicamente più sostenibile**.

L'innescò di questo circolo virtuoso – che mette in moto e in collegamento *empowerment* dei pazienti, *engagement* dei professionisti– **richiede una forte scelta di campo**: la risoluta decisione di non assecondare pedissequamente le sirene del mercato, per riappropriarsi

compiutamente di un'autonomia professionale troppo spesso male intesa quale autonomia nei confronti della *governance* pubblica, e non invece in quanto rivendicazione di un comportamento informato, eventualmente controcorrente, rispetto alle lusinghe dell'industria. A fronte del rispetto dei legittimi interessi di profitto delle aziende farmaceutiche, va ribadita con forza l'autonomia dei medici relativamente alle opzioni terapeutiche disponibili.

La chiave di volta che permette non solo di tenere insieme, ma di rafforzare reciprocamente la qualità delle cure, lo stimolo all'innovazione e la sostenibilità economica è esattamente il pieno esercizio della libertà di scelta da parte dei professionisti: **libertà da tutti quei condizionamenti che non siano le evidenze scientifiche e le legittime aspettative dei pazienti.**

2 EPIDEMIOLOGIA DELLE MACULOPATIE

L'angiogenesi (crescita di vasi sanguigni) è un processo dinamico molto complesso, regolato da un gran numero di fattori che favoriscono e che inibiscono la crescita dei vasi.

Il **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor - fattore di crescita endoteliale vascolare) e i suoi recettori giocano un ruolo fondamentale nella angiogenesi normale e patologica. Il VEGF agisce attraverso diversi meccanismi d'azione ed è stato identificato a livello intraoculare in tutte le patologie oculari sopra elencate.

Il VEGF è una molecola che viene prodotta dall'organismo in condizioni fisiologiche e che ha molteplici funzioni. Normalmente è in equilibrio con altre sostanze che ne contrastano l'azione, limitandola al necessario, ma in alcune condizioni cliniche (neoplasie, infiammazione, ischemia ecc.) questo equilibrio viene alterato e lo stimolo alla formazione di vasi anomali generato dal VEGF prende il sopravvento sui sistemi di controllo. Il blocco o l'inibizione del VEGF aiuta a prevenire l'ulteriore crescita dei vasi sanguigni anomali che, nel caso del tumore, ne favoriscono la crescita, nel caso delle patologie dell'occhio precedentemente esposte, sono alla base delle alterazioni delle strutture oculari. Inoltre il VEGF ha un ruolo importante nella alterazione della permeabilità vasale e nella formazione

dell'edema maculare. Peraltro, va sottolineato che il VEGF è uno dei più importanti fattori angiogenetici, ma che ne esistono molti altri nell'organismo e che il meccanismo angiogenesi-antiangiogenesi è molto complesso e non ancora completamente noto.

2.1 DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ DI TIPO ESSUDATIVO (DMLE)

La DMLE rappresenta la prima causa di cecità legale nella popolazione ultracinquantenne nei paesi industrializzati quando non trattata. Da un punto di vista classificativo si distinguono 2 forme di DMLE, atrofica e neovascolare o essudativa. Sebbene la forma neovascolare rappresenti dal 10 al 15% del totale, essa è responsabile di più dell'80% dei casi di perdita visiva severa. Se non trattata la DMLE conduce alla cecità legale compromettendo la capacità di compiere attività basilari della vita quotidiana come la lettura, il riconoscimento dei volti, cucinare, guidare. I valori di utility dei pazienti affetti da tale patologia con grave perdita visiva sono paragonabili a quelli dei pazienti con stroke severo. Dall'analisi cumulativa di dati derivanti da diversi studi di popolazione è evidente che la prevalenza della DMLE essudativa aumenta con l'età, essendo dello 0.17% tra i pazienti con età compresa tra 55 e 64 anni e del 5.8% nei pazienti con più di 85 anni. [1-6]

2.2 EDEMA MACULARE DIABETICO (EMD)

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta la prima causa di cecità legale nei soggetti con età inferiore ai 50 anni nei paesi industrializzati. Da un'indagine condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6.133 (39%) ipovedenti e 9.592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare legata all'età (11%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la retinopatia diabetica (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%). Le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prevedono che entro il 2025 l'incidenza della RD raddoppierà, come conseguenza dell'allungamento progressivo della vita media e delle modifiche delle abitudini di vita, sempre più improntate alla sedentarietà. La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni ed in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20

anni e circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da retinopatia in forma più o meno grave. I principali fattori di rischio associati sono rappresentati dalla durata del diabete, dai livelli di emoglobina glicata, dalla pressione arteriosa e dall'essere affetti da diabete tipo 1 piuttosto che tipo 2. L' EMD con diminuzione visiva interessa in Italia circa il 2% dei diabetici. Nel nostro Paese si stima che le persone affette da questa patologia siano circa 60.000. [1-6]

2.3 EDEMA MACULARE (EM) SECONDARIO A OCCLUSIONE VENOSA RETINICA (RVO)

L'edema maculare secondario a occlusione venosa retinica è la seconda causa di cecità retinovascolare. La prevalenza mondiale della RVO, standardizzata per età e sesso, è pari al 5,2 per mille.

2.4 NEOVASCOLARIZZAZIONE COROIDEALE (CNV) SECONDARIA A MIOPIA PATOLOGICA (MP)

La miopia patologica (MP) è una delle cause principali di disabilità visiva in soggetti con età compresa tra i 20 e i 50 anni. La prevalenza della MP varia tra il 2 ed il 9%, a seconda della razza e dell'età della popolazione. La MP è caratterizzata da un'eccessiva lunghezza del bulbo oculare, con conseguenti alterazioni degenerative a livello della sclera, coroide, membrana di Bruch, epitelio pigmentato retinico e retina. La neovascolarizzazione coroideale (Choroidal Neovascularization - CNV), che colpisce il 5-10% dei pazienti miopi, rappresenta una delle più temibili complicanze della miopia patologica in quanto, se non trattata, conduce ad una severa ed irreversibile perdita visiva nel 90-100% dei soggetti affetti. La CNV colpisce generalmente giovani adulti (40-50 anni), con un rischio di coinvolgimento dell'occhio controlaterale superiore al 30% dopo 8 anni. [1-6]

3 IL CASO AVASTIN IN ITALIA E NEL MONDO

Genetech, azienda farmaceutica, anni fa mise a punto un anticorpo monoclonale per la cura del cancro del colon, Avastin® commercializzato da Roche. Durante l'utilizzo fu evidenziato un effetto secondario: tutti i pazienti trattati per il cancro affetti anche da maculopatia avevano un notevole miglioramento dell'acuità visiva. Roche non ha mai chiesto l'allargamento delle indicazioni agli organismi regolatori come invece ha fatto per altre indicazioni di Avastin®. Le motivazioni possono essere diverse e tra queste probabilmente anche il costo che avrebbe avuto la terapia. Il dosaggio previsto per uso oncologico va dai 5 ai 15 mg/Kg con un costo intorno ai 3,36 euro a mg (2013, Italia), il dosaggio oculistico di Avastin è circa 1 mg pari a un costo di 3-4 euro. Considerando che solo l'AMD è una malattia che ha un'incidenza nella popolazione tra i 75-85 anni dal 5 e 10%, immettere sul mercato una specialità a circa 20 euro non sarebbe stato sufficientemente vantaggioso. Genetech invece sviluppò una molecola molto simile ad Avastin® e questa volta commercializzata da Novartis (detentore di royalty di Roche): Lucentis.

Le prime evidenze scientifiche degli studi clinici randomizzati Catt (1-2) pubblicati sul New England Journal of Medicine 2011 e Ophthalmology 2012 dimostrarono che il beneficio clinico ottenuto dall'utilizzo di entrambi i farmaci era sovrapponibile. Ad oggi bevacizumab ad uso intravitreale è uno dei farmaci con maggior numero di pubblicazioni in merito.

In Italia, nel 2014, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM, Italia) ha inflitto due ammende, ciascuna di un importo superiore a 90 milioni di euro, alle società Roche e Novartis, per avere le stesse concluso un'intesa diretta ad ottenere una differenziazione artificiosa tra l'Avastin e il Lucentis. L'intesa avrebbe avuto lo scopo di diffondere notizie in grado di ingenerare preoccupazioni sulla sicurezza degli usi oftalmici dell'Avastin. Ciò al fine ultimo di creare preoccupazione nel mondo degli specialisti oftalmologi, dirottando di fatto le prescrizioni verso Lucentis®. Secondo l'AGCM, solo nel 2012, il danno per il SSN è stato di 45 milioni di Euro. Entrambe le ditte fecero ricorso al TAR del Lazio, il quale respinse i loro ricorsi. Roche e Novartis fecero appello dinanzi al Consiglio di Stato (Italia), il quale chiese il parere alla Corte di giustizia europea chiedendo l'interpretazione delle norme dell'Unione in materia di concorrenza. Con la recente sentenza del **23 gennaio 2018**, la Corte esamina innanzitutto la questione se un'autorità nazionale

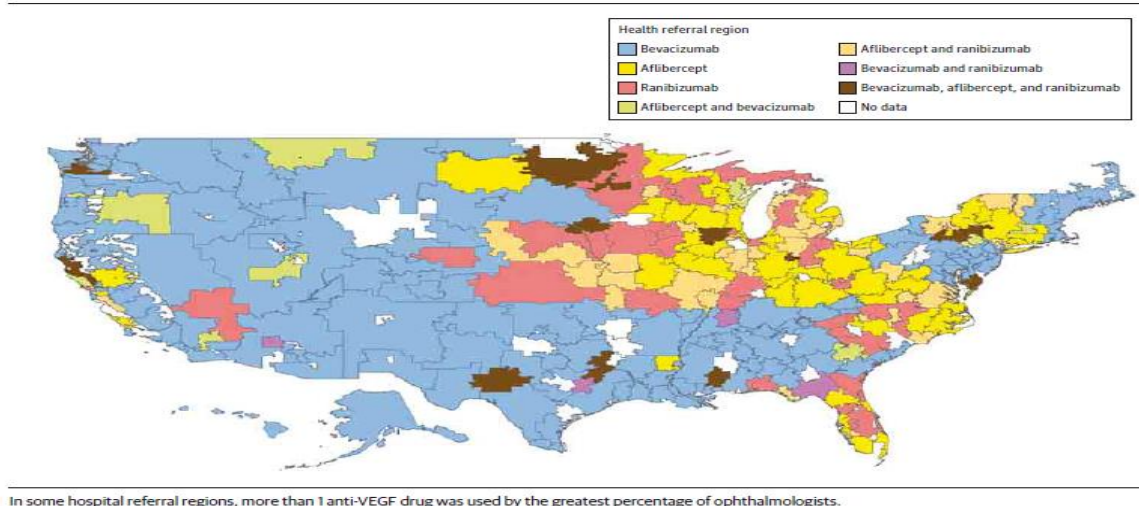
garante della concorrenza, quale l'AGCM, possa ritenere che l'Avastin, sebbene non autorizzato per il trattamento delle malattie oftalmiche, faccia parte dello stesso mercato del Lucentis. Ed in merito la Corte ricorda che, in linea di principio, i medicinali utilizzabili per le medesime indicazioni terapeutiche appartengono allo stesso mercato.

La Corte infine ribadisce che la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale al di fuori delle condizioni previste dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) (c.d. uso off-label) né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, salvo il rispetto di talune condizioni [7-11].

L'uso off label di Avastin® intravitreale, ad oggi, è tra i farmaci di maggior utilizzo nel mondo, come singolare è il caso degli Stati Uniti, dove è la prima molecola scelta da parte degli oftalmologi. Probabilmente ciò è condizionato dal fatto che negli Stati Uniti le terapie sono rimborsate da assicurazioni private. [11]

Nel 2013 OMS inserisce bevacizumab ad uso intravitreale in: "ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH PRODUCTS".

Figure. Antivascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Drugs Used by the Greatest Percentage of Ophthalmologists per Hospital Referral Regions, 2012-2013



L'utilizzo di bevacizumab intravitreale da parte degli oftalmologi in Italia è stato altalenante in funzione delle varie vicende giudiziarie nazionali. Alcune Regioni come l'Emilia Romagna si sono espresse con delibera, incentivandone l'utilizzo.

L'Agenzia italiana del farmaco con determina AIFA del 28 aprile 2017, n. 799 avente ad oggetto - 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 - (G.U. n.114 del 18.5.2017), laddove, in esecuzione della sentenza del Consiglio di Stato, sezione III, n. 24/2017, prevede che *il confezionamento in monodose del farmaco Bevacizumab per l'uso intravitreale dovrà essere effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere o di farmacie aperte al pubblico che siano in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione della farmacopea italiana;*

L'Agenzia italiana del farmaco, con Determina del 23 giugno 2014 (G.U. n147 del 27/6/2014), ha inserito l'uso intravitreale del bevacizumab (Avastin®) nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 648/96.

Ha individuato le condizioni a tutela del paziente e in particolare che il confezionamento in monodose del farmaco, allo scopo di garantirne la sterilità, debba essere effettuato esclusivamente da parte di farmacie in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione. Con tale determina AIFA riconosce la rimborsabilità all'utilizzo di Avastin intravitreale per la cura della degenerazione maculare senile. Successivamente alla luce della sentenza della Corte Europea, con determina del „Determina AIFA n. 611/2018 del 18/04/2018 AIFA ha riconosciuto la prescrivibilità di Avastin intravitreale anche per la cura dell'edema maculare diabetico. [7]

L'art. 3, comma 2, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge 16 maggio 2014, n. 79, comma 4 -bis , ha previsto la possibilità di inserimento nell'elenco di cui alla legge 23 dicembre 1996, n. 648, con erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, **di medicinali utilizzabili per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, anche in caso di alternativa terapeutica già 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. Tale affermazione pone le basi per una prescrizione su larga scala del bevacizumab intravitreale, sebbene in commercio siano presenti specialità farmaceutiche on label** [12].

Anche se ormai sono molti i farmaci con somministrazioni intravitreali ad avere l'indicazione, vi sono alcune patologie della macula (edema post chirurgico, maculopatie sierose, edema post trauma di natura radioterapico ed altre forme ancora), dove nessuno dei farmaci autorizzati ha l'indicazione, pur essendovi un utilizzo clinico consolidato ormai da tempo ed ampiamente descritto in letteratura. Per queste indicazioni **tutti i farmaci a disposizione ad oggi sono off label.**

4 ANALISI DELLE EVIDENZE A FAVORE DELL'USO DI BEVACIZUMAB VERSUS AFLIBERCEPT O RANIBIZUMAB NELLE VASCULOPATIE RETINICHE

La presente analisi narrativa della letteratura si basa su una selezione degli articoli pubblicati su MEDLINE PubMed (consultazione del 29 Giugno 2018). Allo scopo di una corretta interpretazione delle evidenze di seguito riportate si ricorda che una variazione di acuità visiva di 5 lettere equivale a 1 linea di visione (o a 0.1 logMAR); inoltre, il rapporto tra la variazione visiva in una di queste scale e la variazione in decimale italiano non è lineare.

4.1 EFFICACIA

Degenerazione maculare legata all'età (AMD)

In una revisione sistematica di 6 RCT e 2809 pazienti (1), bevacizumab ha evidenziato una efficacia simile a ranibizumab in termini di cambiamento del visus a un anno (differenza media: -0.5 lettere ETDRS di visione; 95% CI, da -1.6 a +0.6).

Non vi sono RCT di confronto diretto tra bevacizumab e aflibercept. Un ampio RCT (2,3) che ha confrontato aflibercept (3 dosi mensili, poi bimensile) con ranibizumab (mensile) non ha trovato differenze (differenza media nel cambiamento visivo a 1 anno: -0.15 lettere, 95%CI da -1.47 a 1.17 lettere). ed ha dimostrato che l'efficacia dei due farmaci è equivalente (prova di nessuna differenza).

Edema maculare in retinopatia diabetica (DME)

Una revisione sistematica e network meta-analisi di 23 RCT e 6007 pazienti (4) ha individuato un certo vantaggio con aflibercept dopo un anno, con una differenza di circa 4 lettere di visione (95%CI: da 2.5 a 5.5 lettere), quindi probabilmente inferiore ad una linea, rispetto a ranibizumab e bevacizumab che erano simili per efficacia (differenza media 0, 95%CI da -1 a 1.5 lettere). Per i limiti delle evidenze generate, la revisione non comprendeva una meta-analisi per sottogruppi e a 2 anni di follow-up. Il singolo studio con confronti diretti tra i tre farmaci (5), studio che forniva oltre la metà della precisione alla meta-analisi, dimostrava che la differenza tra i tre farmaci con superiorità di aflibercept è presente solo se il visus iniziale è inferiore a 5/10 (20/40), mentre se il visus è superiore o uguale a 5/10 l'effetto sul visus medio a un anno è simile; lo stesso studio dimostrava differenze limitate tra i tre farmaci a due anni e nessuna differenza per pazienti con visus iniziale di almeno 5/10.

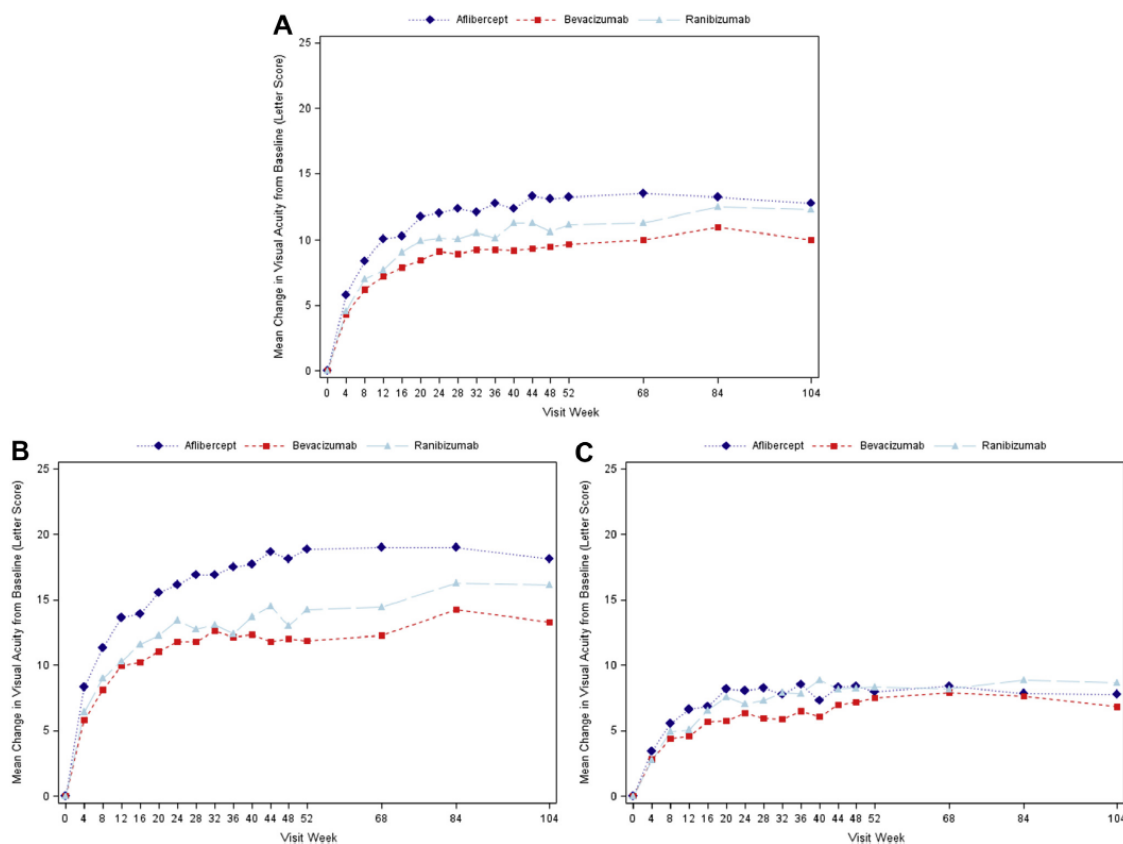


Figure 1. Graphs showing the mean change in visual acuity over time stratified by baseline visual acuity (approximate Snellen equivalent): (A) overall, (B) 20/50 or worse and (C) 20/32 to 20/40. Change in visual acuity was truncated to 3 standard deviations from the mean. The number of eyes at each time point ranged from 195 to 224 in the aflibercept group, 185 to 218 in the bevacizumab group, and 188 to 218 in the ranibizumab group (see Fig S1 in the Supplementary Appendix and Fig S2 in the 1 Year Supplementary Appendix² for the number at each time point; available at www.aaojournal.org).

Occlusione venosa retinica (OVR)

Uno studio randomizzato (6) ha dimostrato che bevacizumab non è inferiore ad aflibercept in pazienti con OVR centrale per quanto riguarda il miglioramento visivo a 6 mesi (differenza media: -0.14 lettere; 97.5% CI, -3.07).

4.2 SICUREZZA

Una revisione sistematica di 9 RCT e 3665 pazienti (7) con AMD non ha individuato differenze tra bevacizumab e ranibizumab per mortalità ed eventi avversi sistemici severi, con l'eccezione della classe MEDDRA che comprende le patologie gastrointestinali.

La network meta-analisi sopra citata su pazienti con DME ha riscontrato, sulla base di evidenze di alta qualità, che i tre farmaci non differiscono per quanto riguarda gli SSAE (severe systemic adverse events), un indicatore generico di outcome che comprende le ospedalizzazioni per qualsiasi causa. Le evidenze che riguardano gli eventi trombotici arteriosi e la mortalità non indicano differenze tra i tre farmaci, ma la qualità delle evidenze è bassa, anche per imprecisione.

4.3 COSTO-EFFICACIA

Nel principale RCT di confronto clinico-economico tra ranibizumab e bevacizumab per trattare la AMD neovascolare in un setting nordamericano (8), ranibizumab PRN ("pro re nata" ossia al bisogno) era dominato da bevacizumab PRN, ossia risultava più costoso e meno efficace con un orizzonte temporale di 20 anni. Anche nelle analisi di sensibilità che variavano i parametri del modello, bevacizumab PRN era preferito in circa 2/3 delle simulazioni in base ad una soglia cost-efficacia di accettabilità di 100.000\$ per QALY (quality-adjusted life year) guadagnato.

Nel principale RCT che ha confrontato i tre farmaci per trattare il DME in un setting nordamericano (5,9), lo ICER (incremental cost-effectiveness ratio) di aflibercept e ranibizumab vs bevacizumab era 1.110.000\$ per QALY e 1.730.000\$ per QALY rispettivamente a 1 anno e 349.000\$ e 603.000\$ a 10 anni, quindi sfavorevole (rispetto alla soglia che gli US riconoscono attorno a 100.000\$ per QALY guadagnato). Anche nel sottogruppo degli occhi con visus peggiore di 20/40 il costo di aflibercept e ranibizumab dovrebbe diminuire del 62% e 84% per soddisfare a 10 anni la soglia di accettabilità di 100.000\$ per QALY.

Bibliografia

1. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):70-77.e1.
2. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-48
3. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 8;2:CD011346.
4. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 22;6:CD007419.
5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9.
6. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, Kunimoto DY, Marcus DM, Wroblewski JJ, King J; SCORE2 Investigator Group. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2072-2087.
7. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15;(9):CD011230.
8. Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, Lee PP, Hutton DW. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):936-45.
9. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Aug 1;134(8):888-96.

5 PROCEDURA REGIONALE PER L'ALLESTIMENTO IN SICUREZZA DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) IN SIRINGHE MONOUSO PER SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE

La presente procedura rappresenta una linea guida sintetica a supporto di tutte le farmacie che possiedono i requisiti indicati dalle NBP vigenti. Le strutture di farmacia che non possiedono tali requisiti potranno convenzionarsi come previsto al cap. 12 delle NBP FU XII ed.

Su mandato del Settore Politiche del farmaco e dispositivi Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana, i Farmacisti esperti nell'allestimento delle terapie

oncologiche delle tre AOU Toscane hanno elaborato la seguente procedura a supporto di tutte le farmacie che possiedono i requisiti indicati dalle NBP della FU XII ed.

Al fine di mantenere sotto controllo il processo potranno essere previste ispezioni esterne, concordate in sede Regionale, nel piano di ispezione annuale.

5.1 SCOPO

Definire le modalità di frazionamento del medicinale bevacizumab (Avastin®) in siringhe monouso per somministrazione per via intravitreale in campo sterile al fine di garantire:

- La sicurezza del paziente;
- La sicurezza degli operatori, siano essi preparatori che somministratori;
- Il mantenimento della sterilità del preparato;
- La correttezza del dosaggio richiesto;
- La sicurezza del trasporto intra o extra murario.

5.2 Responsabilità

5.2.1 Servizio intra murale

Il responsabile dell'allestimento, controllo e consegna con adeguato confezionamento atto a garantire il mantenimento delle condizioni di sterilità ed assicurare il rispetto della catena del freddo durante il trasporto è il Direttore della farmacia che fornisce il servizio. E' sua la responsabilità di verificare inizialmente e periodicamente la validità della procedura, mentre l'applicazione della procedura va ricondotta al farmacista responsabile del laboratorio nel quale viene effettuato l'allestimento o, se del caso, del responsabile della qualità.

5.2.2 Servizio extra murale

Il responsabile dell'allestimento, controllo e consegna con adeguato confezionamento atto a garantire il mantenimento delle condizioni di sterilità e assicurare il rispetto della catena del freddo durante il trasporto alla Farmacia richiedente è il Direttore della farmacia che fornisce

il servizio. La responsabilità della distribuzione ai centri di somministrazione è del Direttore della farmacia che ha richiesto il servizio.

5.3 MODALITÀ OPERATIVE

5.3.1 Ambienti

Servizio intra murale

Cappe a flusso laminare verticale (cabina di sicurezza biologica) di classe II che garantisca una conta particellare di grado A secondo EU-GMP Annex 1 equivalente alla classe teorica di ISO 4.8 secondo ISO 14644-1, che può essere inserita in ambiente di classe C in caso di utilizzo di materiali sterili e sistemi chiusi di prelievo.

La conta particellare deve essere effettuata semestralmente.

Servizio extra murale

Cappe a flusso laminare verticale (cabina di sicurezza biologica) di classe II che garantisca una conta particellare di grado A secondo EU-GMP Annex 1 equivalente alla classe teorica di ISO 4.8 secondo ISO 14644-1, inserita in ambiente di classe B.

La conta particellare deve essere effettuata semestralmente

5.4 OPERATORI

Il personale adeguatamente formato e sotto la responsabilità del farmacista dovrà effettuare tutte le operazioni di vestizione e lavaggio mani necessarie per il frazionamento in campo sterile. Dovranno essere previsti due operatori, un preparatore con il compito di allestire le siringhe monouso, il quale dovrà tenere le mani almeno 15 cm all'interno della cappa e non tirarle mai fuori, ed un assistente che avrà il compito di passare con tecnica asettica tutti i materiali necessari per la preparazione e di effettuare i controlli dei prelievi effettuati. L'assistente deve avere la massima cura nell'aprire le confezioni dei materiali sterili da

passare sottocappa in modo da non entrare in contatto con alcuna superficie sterile ed in modo da non contaminare il prodotto.

5.5 MATERIALI

- Bevacizumab (Avastin®) flaconi integri di soluzione concentrata ad uso infusionale alla concentrazione di 25 mg/ml;
- Telino sterile a basso rilascio di particelle;
- Siringhe luer lock sterili da 1 ml in policarbonato
- Sistema valvola di sicurezza con attacco luer lock;
- dispositivo di trasferimento in isopressione;
- garze sterili;
- buste sterili di tre dimensioni auto-sigillanti per il confezionamento secondario. Le buste devono essere assemblate una dentro l'altra, e già state sottoposte a sterilizzazione, per essere pronte all'uso;
- cuffia, camice DPI, mascherina, guanti sterili monouso per la manipolazione di farmaci antiblastici;
- alcool 70°
- contenitore rigido per lo smaltimento dei residui di lavorazione.

5.6 ALLESTIMENTO DELLE SIRINGHE MONOUSO

- l'allestimento delle siringhe deve avvenire successivamente ad una accurata pulizia della cappa, anche dopo prima accensione. È auspicabile che le preparazioni di bevacizumab intravitreale siano le prime preparazioni della giornata effettuate nella cappa a flusso laminare;

- tutti i materiali non sterili (contenitore rigido per lo smaltimento taglienti e residui di lavorazione, flacone del farmaco bevacizumab (Avastin®), dovranno essere preventivamente disinfettati con alcool di 70° al fine di poterli passare all'interno della cappa;
- Il farmaco, le siringhe da 1 ml con attacco luer lock, le valvole di sicurezza , vengono poste sul telino sterile, successivamente verranno passate le buste sterili necessarie al numero di siringhe da allestire;
- si connette la valvola di sicurezza ad ogni siringa;
- al flacone del farmaco si applica un adatto dispositivo di trasferimento in isopressione provvisto di attacco luer-lock;
- Si connette la valvola con il dispositivo di trasferimento in isopressione e si aspirano fino a un massimo di 0,2 ml di farmaco facendo attenzione a non aspirare aria (da considerare lo spazio morto della siringa pari a 0,05 ml). Il dosaggio oculistico di riferimento iniettato nel paziente è di 1,25 mg pari a 0,05ml della soluzione in commercio di Avastin® 25mg/ml;
- Si disconnette la valvola dal dispositivo di trasferimento in isopressione e si tappa con tappo dedicato, a corredo;
- Si inserisce la siringa nella busta sterile più piccola, contenuta a sua volta nella busta media, e quindi si passa alla chiusura sotto cappa delle due buste;
- Fuori dalla cappa sulla busta media viene posta l'etichetta;
- Le buste etichettate sono opportunamente confezionate per il trasporto;
- Poiché la siringa arriverà in sala operatoria senza ago, quest'ultimo dovrà essere connesso con la valvola prima della somministrazione.

5.7 VALIDITÀ DEL PREPARATO DI BEVACIZUMAB PER USO INTRAVITREALE

La preparazione è allestita per l'uso estemporaneo.

Qualora il preparato non venga utilizzato in modo estemporaneo, i tempi e le modalità di conservazione non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C, al riparo dalla luce, a meno che ne venga estesa la validità sotto la responsabilità del farmacista come previsto dalle vigenti NBP.

I somministratori, in considerazione della temperatura di conservazione del farmaco, moduleranno l'inizio della somministrazione al fine di non infondere una soluzione fredda.

5.8 CONTROLLI

A garanzia del rispetto delle NBP FU XII ed. nell'allestimento delle siringhe pronte di bevacizumab intravitreale dovranno essere previsti i seguenti controlli:

- Convalida di processo per ambienti, operatori e metodiche, come stabilito da procedure dedicate e apposito piano di campionamento avendo cura di utilizzare terreni di cultura già confezionati per ridurre la contaminazione indiretta. Tali sistemi dovranno essere concordati con le proprie UO di Microbiologia.
- Controllo e conferma della prescrizione da parte del farmacista
- Controllo della documentazione predisposta (etichetta, foglio di lavoro, scheda di somministrazione o altro documento accompagnatorio della terapia)
- Controllo dei materiali prelevati per l'allestimento
- Doppio controllo da parte dell'assistente sui prelievi effettuati e la mancanza di bolle d'aria nella siringa
- Controllo dei residui di farmaco al fine di verificare la congruità dei volumi di farmaco prelevato

- Controllo visivo dell'aspetto del preparato e dell'assenza di particelle visibili ad occhio nudo

Inoltre per ogni lotto preparato dovranno esser effettuati i controlli microbiologici.

5.8.1 Controlli microbiologici

Per ogni lotto allestito dovranno essere preparate 3 siringhe di controllo. La prima va seminata immediatamente in adatto terreno di cultura ed inviata subito al laboratorio di microbiologia per l'incubazione, mentre la seconda da seminare ed inviare al laboratorio di microbiologia dopo il tempo definito quale limite validità della preparazione. La terza verrà utilizzata come controcampione in caso di necessità.

Nel caso in cui le modalità organizzative prevedano la semina direttamente nel laboratorio di microbiologia, il trasferimento delle siringhe deve essere immediato e definito in modo da assicurare l'integrità del campione. Tutti i campioni potranno essere eliminati dopo 30 giorni dalla data di preparazione,

5.9 ETICHETTATURA

In etichetta dovranno essere riportati:

- Indicazione della farmacia che fornisce il servizio
- Lotto o ID preparazione
- Dati identificativi del paziente
- Reparto prescrittore
- Data e ora di allestimento
- Data di somministrazione
- Composizione (nome del p.a.; dose in milligrammi e millilitri; forma farmaceutica)

- Validità del preparato
- Modalità di conservazione
- Via di somministrazione e istruzioni per il corretto uso

In caso di servizio extramurario

- Indicazione della farmacia che fornisce il servizio
- Lotto della preparazione
- Data di allestimento
- Ora di allestimento
- Data di somministrazione
- Composizione
- Validità del preparato
- Modalità di conservazione
- Istruzioni per il corretto uso

5.10 TRASPORTO DELLA TERAPIA

Il corretto trasporto delle terapie allestite alle Unità Operative richiedenti ha lo scopo di garantire la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti e la qualità delle terapie inviate; la corretta conservazione durante la fase di trasporto e consegna alle UU.OO è infatti un requisito fondamentale per garantire l'efficacia e la sicurezza della terapia stessa.

Le attività devono essere effettuate in modo da consentire:

- il trasporto a temperatura controllata (2-8 °C) e al riparo dalla luce;
- il monitoraggio delle condizioni di trasporto e il rispetto dei tempi di consegna previsti;

- la tracciabilità di tutti i trasporti;
- l'individuazione e la registrazione di eventuali non conformità relative al trasporto.

-trasporto interno: deve prevedere un contenitore primario (siringhe), un contenitore secondario (buste sterili nelle quali vengono inserite le siringhe, contenute in busta sigillata al riparo dalla luce), un contenitore terziario idoneo al trasporto a temperatura controllata (2-8 °C) di terapie per brevi distanze, favorendo il mantenimento della temperatura interna attraverso l'utilizzo, se del caso, di piastre eutettiche

-trasporto esterno: deve prevedere un contenitore primario (siringhe), un contenitore secondario (buste sterili nelle quali vengono inserite le siringhe, contenute in busta sigillata al riparo dalla luce), ed un contenitore terziario idoneo al trasporto a temperatura controllata (2-8 °C) di terapie per lunga distanza (es. borsa o contenitore coibentato con pareti spesse che ne garantiscono l'isotermità con alloggiamenti per l'inserimento di piastre eutettiche). Il trasporto deve avvenire utilizzando un furgone coibentato dotato di sistemi di controllo della temperatura preferenzialmente con evidenza documentale della effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1. Review.
- [2] R. Klein, B. E. K. Klein, S. E. Moss, and K. J. Cruickshanks, "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long term incidence of macular edema," *Ophthalmology*, vol. 102, no. 1, pp. 7-16, 1995.
- [3] P. Romero-Aroca, M. Baget-Bernaldiz, J. Fernandez-Ballart et al., "Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 94, no. 1, pp. 126-132, 2011.
- [4] Browning DJ, Altawell MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU, on behalf of the DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK. Diabetic Macular Edema: What Is Focal and What Is Diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649 – 655.
- [5] Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, Prunte C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U. New
- [6] Trattamento intravitreale delle malattie retiniche –Regione Friuli Venezia Giulia
- [7] http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=58244
- [8] Bevacizumab versus ranibizumab: Why are we not playing the joker? (Banfi, Attanasio, Virgili et al)

[9] Quanto costa vederci chiaro –il sole 24 ore.-Sanità Toscana, 13 maggio 2013 (Banfi, Attanasio et al)

[10] Variation in Ophthalmologist Use of Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy Among Medicare Beneficiaries- Jama Ophthalmology, 1 June 2016

[11] <http://www.aifa.gov.it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-avastin-dme-l64896-24042018>

[12] <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2014/05/20/115/sg/pdf>