

Silvia Berlinghini, Angela D'Avino, Chiara Della Costanza e Chiara Lamesta

Con il contributo dell'Area SIFO Giovani

\*Nominativi inseriti esclusivamente in ordine alfabetico con il coordinatore a chiusura di ciascun gruppo.

## Istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione e alla somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME

### NOTE AIFA - CARATTERISTICHE GENERALI

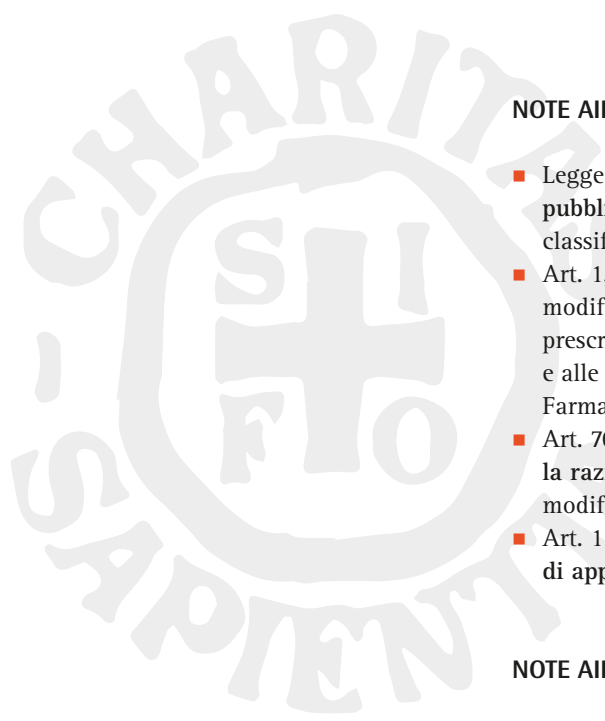
Introdotte nel 1993, le Note AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) *“sono lo strumento regolatorio che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)”*.<sup>1</sup>

Le Note AIFA scaturiscono da un lavoro di aggiornamento scientifico e di revisione delle criticità riscontrate in ambito applicativo, che sono effettuati dalla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA. La necessità dell'istituzione delle note AIFA, risiede sostanzialmente nel cercare di rispondere alla doppia esigenza di garantire l'accesso a tutti i farmaci ritenuti essenziali ed efficienti per le malattie croniche ed epidemiologicamente rilevanti, e di assicurare la sostenibilità economica. Infatti, la sostenibilità del SSN può essere garantita solo attraverso un uso appropriato degli interventi di dimostrata efficacia. Le prime versioni sono state realizzate dalla ormai desueta CUF (Commissione Unica del Farmaco) a partire dal 1994, mentre le versioni recenti a partire dal 2004 sono state emanate dall'AIFA.

Attualmente le Note sono 34, rispetto alle originali 59 del 1993. Le Note, nel corso del tempo hanno subito delle importanti revisioni, sulla base dell'efficacia dei singoli farmaci nelle differenti patologie, delle possibili reazioni ai trattamenti e soprattutto delle evidenze dei più recenti studi scientifici.

### NOTE AIFA - SCENARIO EUROPEO

L'appropriatezza delle prescrizioni non interessa solo l'Italia: diverse nazioni hanno preso strade differenti per cercare di promuovere l'uso corretto dei farmaci. In Italia e in Francia si è preferito adottare lo strumento delle Note. In altri Paesi, come ad esempio in Gran Bretagna e Stati Uniti, si fa grande uso, invece, delle Linee Guida<sup>1</sup>. La necessità di orientare le prescrizioni in base ai risultati terapeutici ottenuti, in alcuni Paesi ha suggerito l'adozione di Linee Guida che informano il medico su cosa fare. In anni recenti, anche in Italia il ricorso alle Linee Guida è diventato sempre più frequente. Le Linee Guida partono dal caso clinico e propongono di volta in volta i possibili percorsi terapeutici. Le Note, invece, partono dal farmaco, indicando per quali patologie e in quali condizioni il suo utilizzo è riconosciuto rimborsabile dal SSN<sup>1</sup>. Linee Guida e Note sono strumenti che puntano al medesimo obiettivo: l'appropriatezza dell'atto medico.



#### NOTE AIFA - NORMATIVA DI RIFERIMENTO

- Legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente “Interventi correttivi di finanza pubblica”, con particolare riferimento all’articolo 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del SSN;
- Art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal SSN sia conforme alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;
- Art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante “Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica” e successive modificazioni e integrazioni;
- Art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante “Obbligo di appropriatezza”.

#### NOTE AIFA - CONTENUTI E FINALITÀ

Nel corso del tempo le Note hanno subito un’evoluzione nei contenuti e nelle finalità per tenere conto delle novità emerse sull’efficacia dei singoli farmaci o sulla presenza e frequenza di reazioni avverse.<sup>2</sup> La Note vengono introdotte in diversi casi:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti (es. inibitori di pompa ⇒ nota 1 e 48);
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione (es. statine ⇒ nota 13);
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri (es. GH ⇒ nota 39).

In questi casi, l’AIFA individua, tra tutte le indicazioni, quelle per cui il SSN si fa carico di rimborsare la spesa in un’ottica di sanità pubblica, orientando in questo modo le scelte terapeutiche verso una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d’uso.<sup>1</sup>

L’iniezione intravitreale di farmaci è la procedura chirurgica oculare oggi più praticata: 6.000.000 di procedure nel 2016 in USA.<sup>3</sup> I farmaci comunemente usati per via intravitreale richiedono somministrazioni ripetute per mantenere gli effetti terapeutici. Specifica attenzione va dedicata alla prevenzione dell’endoftealmite e alle caratteristiche dei dispositivi d’iniezione. L’iniezione intravitreale è una procedura di chirurgia oculare che necessariamente dev’essere effettuata con modello organizzativo ambulatoriale in sala operatoria oculistica.

#### GESTIONE DEI FARMACI INTRAVITREALI PRIMA DELL’ISTITUZIONE DELLA NOTA AIFA 98

I farmaci anti-VEGF intravitreali sono classificati in classe H/Osp. Prima dell’istituzione della nota AIFA, gli obblighi dello specialista consistevano in:

1. Definizione e codifica della diagnosi;
2. Definizione del piano terapeutico;
3. Implementazione del registro AIFA, schede di monitoraggio disponibili su piattaforma web all’indirizzo: <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>

4. Informazione al paziente e acquisizione del consenso informato (Scheda informativa e Dichiarazione di consenso informato al trattamento);
5. Follow-up del paziente come da registro AIFA e chiusura con compilazione scheda di Fine Trattamento;
6. Raccordo con la farmacia aziendale per la gestione del recupero economico derivante dalla procedura di Risk Sharing laddove prevista.

#### Istituzione della Nota AIFA 98: razionale

In seguito al parere espresso dalla CTS (Commissione Consultiva Tecnico – Scientifica) dell’AIFA nella seduta del 09-11/12/2020, è stata istituita la Nota 98. Tale Nota è stata istituita con la Determinazione AIFA del 28 dicembre 2020, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 323 del 31 dicembre 2020 ed è relativa alla prescrizione e alla somministrazione intravitreale a carico del SSN dei medicinali anti-VEGF per il trattamento della degenerazione maculare legata all’età (ADM) o dell’edema maculare diabetico (DME).

Con l’istituzione della Nota 98, l’AIFA fissa nuove regole per la prescrizione dei farmaci anti-VEGF per la maculopatia, stabilendo la sovrapponibilità tra diverse opzioni terapeutiche.

La Nota 98 riguarda i seguenti farmaci:

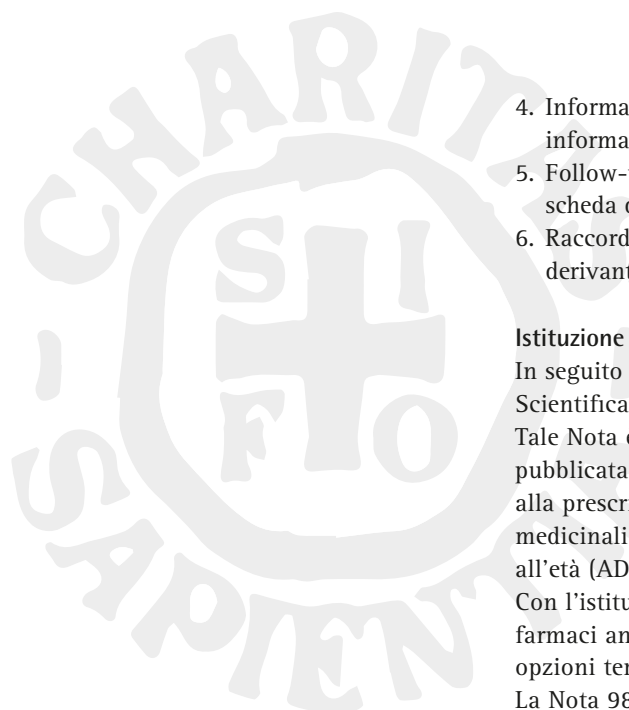
- medicinali aventi per principio attivo Aflibercept e Ranibizumab per il trattamento della degenerazione maculare legata all’età (Age-related Macular Degeneration, AMD) e dell’edema maculare diabetico (Diabetic Macular Edema, DME);
- medicinali aventi per principio attivo Bevacizumab per il trattamento della AMD e DME (per queste indicazioni il farmaco è erogabile a carico del SSN in quanto incluso nell’elenco di cui alla legge 23 dicembre 1996, n. 648);
- medicinale avente per principio attivo Brolucizumab per il trattamento della AMD.

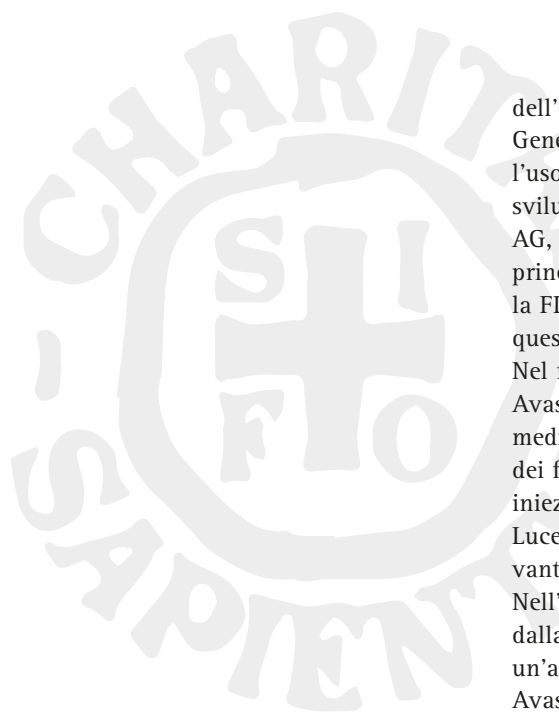
La Commissione tecnico-scientifica dell’AIFA, in seguito a una revisione approfondita delle evidenze scientifiche disponibili, si è espressa in merito alla sovrapponibilità degli anti-VEGF inclusi nella Nota 98, come di seguito riportato:

- aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili relativamente all’indicazione AMD;
- aflibercept, bevacizumab e ranibizumab possono essere considerati sovrapponibili riguardo all’indicazione DME nei pazienti con visus non peggiore di 20/40 (pari ad almeno 5/10).

#### Cenni storici: la vicenda dell’uso off-label del Bevacizumab

Nel febbraio del 2004 la Food and Drug Administration (FDA), l’ente governativo degli USA che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, rilasciò alla società Genentech Inc. l’autorizzazione a commercializzare in quel Paese un farmaco, l’Avastin, basato sul principio attivo “Bevacizumab”, sviluppato dalla stessa società, detentrica del relativo brevetto. Si trattava di un farmaco a base di un anticorpo in grado di inibire l’azione di una proteina prodotta dall’organismo umano, dai ricercatori denominata VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), responsabile della formazione e crescita dei vasi sanguigni. Poiché la crescita dei tumori in alcune patologie oncologiche è favorita dalla formazione di vasi sanguigni anomali, l’impiego del farmaco in questione fu riconosciuto efficace ed autorizzato proprio per il trattamento di alcune patologie tumorali. L’attività di ricerca sul Bevacizumab e l’impiego di Avastin misero in evidenza, però, che il principio attivo avrebbe potuto contrastare anche altre patologie collegate all’azione del VEGF, in particolare la degenerazione maculare senile (AMD o DMLE, acronimo





dell'espressione italiana "degenerazione maculare legata all'età"). I ricercatori di Genentech non ritennero tuttavia adeguato, per alcune considerazioni tecniche, l'uso del Bevacizumab per il trattamento dell'AMD e di altre patologie oculari e svilupparono, per tale ambito terapeutico, insieme alla società svizzera Novartis AG, un altro farmaco anti-VEGF, costituito da un frammento di anticorpo (il principio attivo fu in seguito denominato "Ranibizumab"). Nel giugno 2006 la FDA concedeva a Genentech l'autorizzazione a commercializzare negli USA questo nuovo farmaco per patologie oculari, con la denominazione di Lucentis. Nel frattempo, però, si affermava a livello mondiale l'impiego off-label di Avastin, per il trattamento della AMD. Il farmaco, utilizzato in questo caso mediante il frazionamento "galenico" in confezioni monodose del contenuto dei flaconi delle confezioni regolarmente presenti sul mercato e la successiva iniezione intravitreale del prodotto così ottenuto, veniva spesso preferito a Lucentis perché ritenuto di pari efficacia e sicurezza ma enormemente più vantaggioso dal punto di vista economico del medicinale concorrente. Nell'ambito dell'Unione Europea, entrambi questi farmaci hanno ottenuto dalla Commissione, previo parere dell'European Medicines Agency (EMA), un'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura "centralizzata", Avastin nel 2005 per il trattamento di patologie tumorali, Lucentis nel 2007 per il trattamento di patologie oftalmiche.

Essendo le autorizzazioni rilasciate dalla Commissione efficaci per tutto il territorio dell'U.E., Avastin e Lucentis non hanno avuto necessità di ricevere un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'AIFA, che si è limitata a stabilire la classificazione dei due prodotti ai fini della eventuale erogazione da parte del SSN, indicare i loro prezzi e specificare il regime di vendita. Il medicinale Avastin è stato inserito dall'AIFA, nel settembre 2005, in classe H (cioè nella classe dei farmaci utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale); il medicinale Lucentis, invece, è stato inizialmente (maggio 2007) inserito in classe C (che si riferisce ai farmaci a carico dell'assistito), non essendo stato raggiunto un accordo fra AIFA e Novartis sul prezzo del prodotto, ma poi è stato anch'esso ammesso alla rimborsabilità, con inserimento in classe H, nel dicembre 2008. Anche in Italia, peraltro, quando era già disponibile sul mercato il medicinale Avastin, ma non ancora Lucentis, alcuni medici avevano cominciato a somministrare Avastin per via intravitreale, per il trattamento off-label di patologie oftalmiche. Tali comportamenti non potevano considerarsi anomali perché la legislazione italiana già prevedeva l'uso off-label di un medicinale industriale (legge 8 aprile 1998, n. 94).

Nel 2009, però, dopo aver inserito in classe H (fra i farmaci a carico del SSN di uso ospedaliero) il medicinale Lucentis, a base di Ranibizumab, della società Novartis, indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD), l'AIFA ritenne che, in base a quanto stabilito dalla legge n. 648/1996, l'Avastin non potesse essere più erogato a carico del SSN per le indicazioni coperte dall'altro farmaco, essendo venuto meno il presupposto di base previsto dalla stessa legge (e cioè l'inesistenza di valide alternative terapeutiche fra i farmaci regolarmente in commercio). Successivamente, però, sulla questione dell'uso off-label di Avastin hanno cominciato ad incidere fatti diversi, anche basati su controverse valutazioni di dati tecnico-scientifici.

Ci furono diverse vicissitudini giudiziarie per le quali gli appelli di Novartis Farma furono respinti. Ora dovrebbe ormai essere caduto ogni dubbio sia sulla compatibilità della vigente normativa italiana in materia di uso off-label di medicinali, (anche) con onere a carico del SSN, con il diritto dell'Unione europea, sia sulla piena legittimità dell'uso intravitreale di Avastin, per il

trattamento della degenerazione maculare senile, pur se non ancora “coperto” dalle indicazioni terapeutiche contenute nell’AIC del medicinale, sia, infine, sulla sicurezza di tale trattamento per i pazienti, equiparabile a quella dei più costosi medicinali autorizzati per l’AMD.<sup>4</sup>

#### **Gestione da parte del farmacista ospedaliero dei farmaci oggetto della Nota AIFA 98**

Il Medico oculista dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito di AIFA al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>. 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. La somministrazione intra-vitreale può avvenire esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e cioè “in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero”.

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. Infine, la somministrazione deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle competenti Direzioni Sanitarie, nel rispetto delle regole di asepsi.

Si ricorda che, per aflibercept, brolocizumab e ranibizumab sono disponibili fiale e fiale siringa pronte all’uso, mentre 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 devono essere realizzati, 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’AIFA ha allegato alla nota “La procedura per il frazionamento, la conservazione e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab per la somministrazione intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare legata all’età e dell’edema maculare diabetico”.<sup>5</sup> Inoltre al testo della nota troviamo anche il “Modello di FOGLIO INFORMATIVO per il trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab destinato al paziente”.<sup>6</sup> È a disposizione degli utenti, sul sito AIFA, anche il “documento di appropriatezza d’uso dei medicinali intravitreali anti-VEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di bevacizumab (L. 648/96)”

Il documento sostanzialmente riporta un capitolo relativo all’epidemiologia delle malattie retiniche trattabili con medicinali anti-VEGF e relativi dati di efficacia e sicurezza (Degenerazione maculare correlata all’età (AMD); Edema maculare diabetico (DME); Occlusione venosa retinica centrale o di branca (CRVO, BRVO); Neo-vascularizzazione coroideale secondaria a miopia patologica (CNV-mp)).

Il secondo capitolo è relativo all’Appropriatezza d’uso dei medicinali anti-VEGF per la terapia intravitreale (Principi generali di terapia intravitreale; dati di utilizzo dai Registri di monitoraggio AIFA; Sovrapponibilità terapeutica; appropriatezza d’uso degli anti-VEGF a carico del SSN: scheda multi-farmaco semplificata).

Considerato sia l’elevato numero dei pazienti assistiti dal SSN sia le differenze di prezzo esistenti tra suddetti trattamenti farmacologici, per garantire un

maggior accesso alle cure AIFA raccomanda di privilegiare la scelta della somministrazione economicamente piú vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Note AIFA – sito ufficiale dell’Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/note-aifa> (consultato a maggio 2022).
2. Le note Aifa e i Piani terapeutici – Salute Regione Emilia Romagna <https://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/aifa> (consultato a maggio 2022).
3. Williams GA: Review of ophthalmology: IVT injections: health policy implications. [www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal\\_insider/c/48732](http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48732) (consultato a maggio 2022).
4. La lunga vicenda dell’uso off-label del medicinale Avastin – Osservatorio dei sistemi sanitari (Claudio De Giuli).
5. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1282842/Allegato-1\\_della\\_Nota\\_98.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1282842/Allegato-1_della_Nota_98.pdf) (consultato a maggio 2022).
6. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1282842/Allegato-2\\_della\\_Nota\\_98.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1282842/Allegato-2_della_Nota_98.pdf) (consultato a maggio 2022).