



Presidente

Dott. A. Galan

Vicepresidente

Dott. L. Menabuoni

Segretario

Dr.ssa A. Balestrazzi

Tesoriere

Dott. L. Mosca

Consiglieri

Dott. S. Baiocchi

Dott. L. Marino

Dott. M. Marullo

Dott. C. Mazzotta

Dott. C. Orione

Dr.ssa M.L. Ruggieri

Dott. N. Simini

Dott. M. Sotgiu

Prof. M. Virno

Comitato dei Provirvi

Prof. G. Calabria

Dott. G. Fumagalli

Dott. I. Lenzetti

Prof. E. Leonardi

Dott. M. Visonà

Roma, 3 novembre 2015

Chiar.mo Prof. Luca Pani
Direttore Generale AIFA

[Gent.ma](#) Dr.ssa Patrizia Popoli
Presidente della Commissione
Consulativa Tecnico Scientifica (CTS)

Egregio Dottor Pani ,

le scriviamo in merito alla vicenda dei farmaci anti-VEGF utilizzati per via intravitreale per la degenerazione maculare legata all'età e per altri utilizzi meno frequenti.

L'utilizzo di farmaci antiangiogenici rappresenta al momento il gold standard nella terapia della AMD neovascolare e la terapia di prima scelta in caso di edema maculare diabetico .

I farmaci antiangiogenici agiscono nel processo di patogenesi della malattia, inibendo l'azione dei fattori di crescita dei neovasi arrestandone il conseguente sviluppo. Attualmente sono in uso in Italia il Lucentis (Ranibizumab) e l'Avastin (Bevacizumab) che sono anticorpi monoclonali umanizzati (il secondo con un utilizzo off label) , ranizumab si differenzia da bevacizumab in quanto frammento è più piccolo) e Eylea (Aflibercept) che è ottenuto unendo sequenze di DNA codificanti il secondo dominio del recettore umano VEGF 1 (VEGFR1) e il terzo dominio del recettore umano VEGF 2 (VEGFR2) entrambi fusi con la regione costante dell'IgG1 umano. Eylea agisce come recettore "trappola" solubile, che lega il VEGF-A e il PlGF con un'affinità maggiore rispetto ai suoi recettori naturali e può pertanto inibire il legame e l'attivazione di questi recettori con il VEGF.

La Società Italiana di Farmacologia (SIF) nel 2013 con un documento di posizione , ha espresso il proprio parere in merito alla discussione riguardante l'appropriatezza dell'uso intraoculare del bevacizumab (Avastin), allo scopo di chiarire gli elementi farmacologici e regolatori della questione.

La SIF è una Società scientifica caratterizzata da interessi e competenze in molteplici campi della farmacologia, dagli aspetti di ricerca, a tematiche di appropriatezza e farmacovigilanza, fino ad aspetti di tipo regolatorio e di accesso al mercato dei farmaci.

Da un punto di vista prettamente farmacologico la SIF ha ricordato che bevacizumab (Avastin) e ranibizumab (Lucentis), pur riconoscendo lo stesso bersaglio molecolare, ovvero le isoforme biologicamente attive del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari di tipo A (VEGF-A), sono molecole diverse da un punto di vista strutturale e farmacologico. Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese; ranibizumab è invece, costituito unicamente dal frammento

Fab dell'anticorpo monoclonale umanizzato (ovvero da quella porzione dell'anticorpo che contiene il sito di legame antigenico) prodotto in cellule di Escherichia coli ed è, inoltre, caratterizzato da una maggiore affinità nei confronti del VEGF-A rispetto al bevacizumab .

Associazione Italiana Medici Oculisti - Via San Valentino, 2 - 00197 Roma

Tel. 3880548050 - segreteria@oculistiaimo.it

www.oculistiaimo.it

C.F. 97601900588

Presidente

Dott. A. Galan

Vicepresidente

Dott. L. Menabuoni

Segretario

Dr.ssa A. Balestrazzi

Tesoriere

Dott. L. Mosca

Consiglieri

Dott. S. Baiocchi

Dott. L. Marino

Dott. M. Marullo

Dott. C. Mazzotta

Dott. C. Orione

Dr.ssa M.L. Ruggieri

Dott. N. Simini

Dott. M. Sotgiu

Prof. M. Virno

Comitato dei Provirvi

Prof. G. Calabria

Dott. G. Fumagalli

Dott. I. Lenzetti

Prof. E. Leonardi

Dott. M. Visonà

Pertanto, bevacizumab e ranibizumab condividono lo stesso target, al quale però si legano con una diversa affinità di legame. Inoltre, i due farmaci presentano differenze nella dimensione (peso molecolare del bevacizumab 149 kDa; peso del ranibizumab 48,39 kDa), nello stato di glicosilazione (modifica traslazionale presente nel bevacizumab, ma assente nel ranibizumab), nella presenza o meno della porzione Fc, che possono condizionare i profili farmacocinetici delle due molecole e possono tradursi in differenze clinicamente significative. Un'altra differenza riguarda la dose dei due farmaci utilizzata in terapia: il bevacizumab (Avastin®) è somministrato per via intravitreale alla dose di 1,25 mg/0,05 ml, mentre il ranibizumab (Lucentis®) alla dose pari quasi ad un terzo della precedente, di 0,5 mg/0,05 ml (8).

Per quanto riguarda il confezionamento, Lucentis® è costituito da un flacone contenente 0,23 ml di soluzione di farmaco da usare una volta sola; Avastin®, invece, è commercializzato come flacone contenente 4 ml di soluzione di farmaco. Eylea® è costituito da un flacone di soluzione iniettabile monodose

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA si è espressa a favore dell'inserimento di bevacizumab (Avastin®) nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ai sensi della legge 648/96, per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età. Il parere della CTS dell'AIFA è stato espresso alla luce delle richieste avanzate dalle Regioni Veneto ed Emilia Romagna per l'inserimento di bevacizumab nella lista della legge 648/96 (lista classica) per la degenerazione maculare legata all'età, visto il parere del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in merito al profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci Avastin® e Lucentis® (sezione V seduta del 15 aprile 2014) e la nuova regolamentazione sull'uso off-label dei farmaci (DL 20 marzo 2014 convertito in Legge n. 79 del 16 maggio 2014). La CTS ha accolto la richiesta per l'utilizzo del farmaco nell'indicazione non registrata, individuando all'unanimità una serie di condizioni indispensabili a tutela della salute dei pazienti:

- il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale deve essere effettuato, per garantirne la sterilità, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione;
- la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale deve essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;
- la somministrazione del farmaco può avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato, che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppure ad un costo più elevato a carico del SSN;
- l'attivazione di un registro di monitoraggio con allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

Presidente

Dott. A. Galan

Vicepresidente

Dott. L. Menabuoni

Segretario

Dr.ssa A. Balestrazzi

Tesoriere

Dott. L. Mosca

Consiglieri

Dott. S. Baiocchi

Dott. L. Marino

Dott. M. Marullo

Dott. C. Mazzotta

Dott. C. Orione

Dr.ssa M.L. Ruggieri

Dott. N. Simini

Dott. M. Sotgiu

Prof. M. Virno

Comitato dei Provirvi

Prof. G. Calabria

Dott. G. Fumagalli

Dott. I. Lenzetti

Prof. E. Leonardi

Dott. M. Visonà

La scelta di utilizzare un farmaco off label spetta in definitiva al medico, il quale, sulla base di una solida conoscenza scientifica e sotto la propria diretta responsabilità, condivisa solo con il medico prescrittore e il farmacista, può decidere di trattare il proprio assistito con un medicinale prodotto per una indicazione terapeutica o con modalità di somministrazione diverse da quelle registrate, esponendosi però a grossi rischi sotto il profilo medico legale. Fondamentali sono la corretta e completa informazione del paziente e il suo libero consenso ad accettare la terapia non convenzionale, nella consapevolezza dell'esistenza di quella on label.

In considerazione di quanto sopra riportato, per tutelare i propri soci e nell'interesse della salute visiva dei pazienti affetti da patologie che possano beneficiare dell'uso intravitreale di anti-VEGF, l'Associazione Italiana Medici Oculisti (A.I.M.O.) chiede ad AIFA di ridiscutere e rideterminare, con l'obiettivo di ridurlo ulteriormente, il prezzo dei farmaci anti-VEGF registrati ed approvati per l'uso intravitreale, in considerazione del rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a farmaci già disponibili per le stesse indicazioni ma non registrati e nel contempo della valutazione dell'impatto economico sul SSN e della maggiore accessibilità alla terapia che sarebbe consentita da un prezzo maggiormente comparabile a quello del farmaco off label.

In attesa di un suo cortese riscontro, la ringraziamo e le inviamo i nostri più cordiali saluti.

Il Presidente ed il Consiglio Direttivo dell' Associazione Italiana Medici Oculisti

Alessandro Galan





Roma, 13/11/2015

Dr. Alessandro Galan
Presidente AIMO
Via San Valentino 1
00197 Roma

E p.c.
Dr.ssa Patrizia Popoli
Presidente CTS
SEDE

OGGETTO: Farmaci Anti-VEGF per terapia intravitreale

Gentile Dr. Galan,

facendo seguito alla Sua nota del 3 novembre u.s. si rappresenta quanto segue.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), collaborando con le Regioni, le Istituzioni, le Associazioni dei pazienti, i medici e le Società scientifiche, il mondo produttivo e distributivo, ha come priorità quella di assicurare un accesso rapido ai medicinali innovativi e per le malattie rare e di garantire l'impiego sicuro ed appropriato dei medicinali come strumento di difesa della salute. Altra priorità strategica di AIFA è governare la spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria.

Per la conduzione dell'attività di negoziazione del prezzo l'AIFA si avvale del supporto del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), che svolge l'attività negoziale relativa alla rimborsabilità dei medicinali sottoposta poi alla valutazione della CTS per il parere definitivo.

La determinazione del prezzo dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, mediante la contrattazione tra l'AIFA e le Aziende farmaceutiche, si basa sui seguenti criteri indicati nella deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001 recante "Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci": rapporto costo/efficacia, rapporto rischio/beneficio, valutazione dell'impatto economico sul Sistema sanitario Nazionale (SSN).

L'AIFA è sempre attenta alle problematiche relative all'accessibilità e alla rimborsabilità e ha da sempre provveduto a negoziare con le Ditte condizioni significativamente favorevoli per il SSN.

Premesso ciò, la richiesta per una rivalutazione del prezzo deve provenire direttamente dalle Aziende interessate che dovranno presentare la domanda corredata da opportuni dati all'attenzione degli Uffici AIFA preposti e la chiusura della procedura di negoziazione avviene solo dopo che l'Azienda farmaceutica, titolare del medicinale, accetta le condizioni che vengono proposte a seguito di un'attenta valutazione dei criteri sopracitati e considerate le proposte dell'Azienda stessa.

Con ossequio,

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized loop followed by a few smaller strokes.

(Luca Pani)