



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

**PROCEDURA UTILIZZO BEVACIZUMAB
(O SUO BIOSIMILARE) INTRAVITREALE**

Rev. 01/RM Del 16/12/2021	Approvata da: Comitato Rischio Clinico	Verificato da: Direttore Sanitario Aziendale Dott. Raffaele Elia	Autorizzato alla diffusione da: Direttore Generale Arch. Angelo Aliquò
Pag. 1 di 21		<i>Comitato Rischio Clinico</i>	



INDICE

pag.

1. Scopo e campo di applicazione	3
2. Parole chiave	3
3. Personale interessato	3
4. Premessa	3
5. Modalità operative	5
5.1 Procedura per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab (o suo biosimilare) per somministrazione intravitreale per il trattamento della Amd e della Dme (Legge 648/96)	
5.2 Materiali	
5.3 Metodi	
5.4 Validità del preparato di bevacizumab (o suo biosimilare) per uso intravitreale	
5.5 Controlli di qualità	
5.6 Richiesta della terapia	
5.7 Trasporto della terapia	
6. Gestione non conformità	12
7. Riferimenti normativi e/o bibliografici	12
8. Elenco dei documenti collegati alla procedura	13



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura ha l'obiettivo di definire le modalità operative relative al processo di utilizzo del farmaco bevacizumab (o suo biosimilare autorizzato) in somministrazione intravitreale, per uniformare i comportamenti degli operatori, identificando la tracciabilità delle attività svolte e dei profili di responsabilità ad esse connesse, a tutela degli operatori sanitari, dell'ambiente di lavoro e di tutti i pazienti che necessitano di tale terapia farmacologica.

La presente procedura viene applicata presso il laboratorio di galenica clinica della farmacia dell'ospedale Civile – P.O. Giovanni Paolo II di Ragusa per le fasi inerenti l'allestimento del farmaco; presso le UUOO di Oculistica aziendali, individuate con decreto regionale, per la somministrazione ai pazienti; presso tutte le strutture coinvolte per le procedure di trasporto condivise.

2. PAROLE CHIAVE

Bevacizumab (o suo biosimilare autorizzato), intravitreale, allestimento, trasporto.

3. PERSONALE INTERESSATO

- Dirigenti medici UUOO Oculistica DIR-MOCU
- Dirigenti Farmacisti laboratorio UFA F-UFA
- Coordinatore personale infermieristico CPI_OCU
- Personale Infermieristico UUOO Oculistica PI-OCU
- Personale Infermieristico laboratorio UFA PI-UFA
- Operatori addetti al trasporto OSS/SA
- Autisti

4. PREMESSA

Vista la Nota AIFA 98 (e relativi allegati) del 28/12/2020 pubblicata sulla G. U. n. 323 del 31/12/2020 inerente la prescrizione e somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME tra cui i medicinali aventi per principio attivo bevacizumab o suo biosimilare autorizzato AIFA per uso intravitreale) in quanto compresi nell'elenco di cui alla legge n. 648 del 23/12/1996, per l'erogabilità a totale carico del SSN per le suddette indicazioni;



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Viste le determinate AIFA n. 622/2014, n. 79/2015, n. 799/2017, n. 611/2018 e n. 66073/2020 con le quali, 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 e nel caso specifico dei medicinali a base di bevacizumab (o suo biosimilare autorizzato)

Preso atto che la Nota AIFA 98 prevede che l'erogazione del medicinale bevacizumab (o suo biosimilare autorizzato) per l'uso intravitale debba essere effettuata secondo le seguenti condizioni:

- il confezionamento in monodose, allo scopo di garantire la sterilità, dovrà essere effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione;
- la somministrazione dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;
- la somministrazione potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato (vedi modulo allegato BEV/M1) che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo più elevato a carico del SSN (vedi modulo allegato BEV/A1 "MODELLO DI FOGLIO INFORMATIVO)
- l'attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse;

Preso atto che l'Assessorato Regionale alla Sanità ha autorizzato:

- le U.U.O.O. di Oculistica dell'ASP di Ragusa, alla prescrizione e alla somministrazione del bevacizumab (o suo biosimilare autorizzato) per uso intravitale tenendo conto del volume di attività e dell'esperienza clinica nel trattamento delle patologie AMD e DME
- la farmacia dell'Ospedale Civile- P.O. Giovanni Paolo II di Ragusa ad effettuare il confezionamento in monodose del bevacizumab (o suo biosimilare) per uso intravitale, quale sede di laboratorio di allestimento delle terapie oncologiche, rispondenti ai requisiti di qualità e sicurezza previsti da:



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

- “Norme di buona preparazione dei medicinali” della Farmacopea Ufficiale XII edizione e successive integrazioni;
- “Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario”, provvedimento della Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 5 agosto 1999 (Repertorio Atti n. 736 in G. U. del 7 Ottobre 1999 n. 236) e successivi aggiornamenti;
- Standard tecnici per la Galenica Oncologica SIFO”;

Si definiscono le seguenti modalità per l’utilizzo di bevacizumab (o suo biosimilare) ad uso intravitreale nell’ASP di Ragusa:

- La prescrizione di bevacizumab (o suo biosimilare) per uso intravitreale nel trattamento delle patologie AMD e DME deve avvenire tramite la compilazione della scheda multifarmaco semplificata informatizzata, prevista per i farmaci anti-VEGF e reperibile nel sito AIFA, previa autenticazione e autorizzazione da parte degli approvatori regionali e aziendali
- Il paziente deve essere adeguatamente informato tramite la documentazione BEV/A1 e deve esserne acquisito il consenso informato mediante la documentazione BEV/M1 collegati a questa procedura.

5. MODALITA’ OPERATIVE

5.1 PROCEDURA PER IL FRAZIONAMENTO IN SICUREZZA DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB (O SUO BIOSIMILARE) PER SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AMD e DME (LEGGE 648/96)

L’Agenzia italiana del farmaco, con Nota AIFA 98 ha inserito il bevacizumab (o suo biosimilare autorizzato) per uso intravitreale nell’elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 648/96, per il trattamento della degenerazione maculare legata all’età (AMD) e dell’edema maculare diabetico (DME), individuando condizioni a tutela del paziente e in particolare che il confezionamento del farmaco in monodose, allo scopo di garantirne la sterilità, venga effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione.

In attuazione alla specifica disposizione prevista da AIFA è stata elaborata la presente procedura.

Scopo della procedura è descrivere l'attività di frazionamento della specialità medicinale contenente bevacizumab (o suo biosimilare) in più dosi per la somministrazione intravitreale in campo sterile, al fine di e le modalità di trasporto:

- consentire la preparazione in sicurezza per l'operatore
- garantire il mantenimento della sterilità del preparato
- assicurare la correttezza del dosaggio richiesto per la somministrazione, a partire dal confezionamento iniziale,
- prevedere condizioni per il trasporto sicuro del farmaco.

Il frazionamento sterile dei farmaci a somministrazione intravitreale, essendo tecnicamente assimilabile ai preparati magistrali, deve essere effettuato, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (N.B.P.) FU XII ed. con tecnica asettica utilizzando la cappa a flusso laminare verticale (cabina biologica di sicurezza).

5.2 MATERIALI

• Bevacizumab (e/o suo biosimilare). La specialità medicinale contenente bevacizumab o suo biosimilare si presenta come soluzione concentrata ad uso infusionale contenente 25 mg/ml di bevacizumab (o suo biosimilare) in flaconcino monouso (vetro di tipo I), con tappi in gomma butilica; ciascuna confezione contiene un flaconcino.

Sono presenti in commercio due diversi confezionamenti in flaconcini da: 4 ml contenente 100 mg di bevacizumab (o suo biosimilare) e 16 ml contenente 400 mg di bevacizumab (o suo biosimilare)

- Telino a basso rilascio particellare sterile
- Siringhe luer lock sterili da 1 ml
- Tappi luer lock sterili
- Minispike: dispositivo di sicurezza sterile per prelievo del farmaco (ago filtro)
- Garze sterili
- Buste sterili: si tratta di buste inserite una all'interno dell'altra, di dimensioni progressivamente decrescenti, utilizzate per un confezionamento secondario che garantisca la sterilità della siringa (confezionamento primario)



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

- Cuffia
- Camice, maschera a conchiglia e guanti sterili monouso per manipolazione di farmaci antiblastici
- Flacone alcol 70%
- Contenitore rigido per lo smaltimento di aghi, di materiale tagliente e dei residui della lavorazione.

5.3 METODI

Procedura con due operatori: 1 operatore preparatore e 1 operatore assistente

L'assistente:

- accende la cabina biologica di sicurezza (di seguito cabina) 15'-20' prima dell'inizio dell'attività;
- disinfetta la cabina con panno monouso a basso rilascio particellare imbevuto di alcol 70%, dall'alto verso il basso, dall'interno all'esterno, prima le pareti e dopo, sostituendo il panno, il piano di lavoro;
- pone nella cabina:
 - il contenitore per aghi e taglienti – preventivamente disinfettato con alcol 70%;
 - una soluzione di alcol 70% – preventivamente disinfettato esternamente con alcol 70%;
 - verifica la disponibilità e validità dei DM necessari ad ogni singolo allestimento.

Il preparatore:

- si posiziona seduto davanti alla cabina, indossa sotto cabina il secondo paio di guanti sterili, con le mani almeno 15 cm all'interno di essa, e attende che tutto il materiale per l'allestimento sia passato dall'assistente che porrà attenzione a non entrare in contatto con alcuna superficie sterile.

L'assistente passa il materiale nel seguente ordine (il passaggio dei materiali non deve avvenire in corrispondenza della griglia aspirante, per evitare l'interruzione del flusso laminare):

- a. telino sterile a basso rilascio particellare
- b. garze sterili
- c. siringhe, minispikes, tappo luer lock o ago 30G
- d. flacone medicinale disinfettato con alcol 70%
- e. buste sterili



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Alla fine della preparazione l'assistente apre, in prossimità del flusso della cappa, la busta che contiene la busta sterile. Il preparatore inserisce la siringa nella busta sterile autosigillante e chiude la busta. Il preparatore passa la busta all'assistente che la etichetta e la inserisce in una seconda busta e la chiude (con saldatura o autosigillatura), una seconda etichetta, attaccata a bandiera alla prima busta o alla scheda di somministrazione, accompagna il preparato e sarà utilizzata per la tracciabilità nella documentazione sanitaria del paziente.

Le confezioni del materiale sterile devono essere aperte in modo da non contaminare il prodotto.

Il preparatore:

- stende sul piano della cabina un telino sterile monouso a basso rilascio particellare, avendo cura di non coprire le griglie presenti ai bordi del piano di lavoro
- esegue la preparazione, lavorando al centro della cabina – le mani e gli avambracci devono essere all'interno di essa almeno per 15 cm - muovendo le braccia parallelamente al piano di lavoro ed evitando movimenti rapidi per non creare turbolenze.

Frazionamento del medicinale bevacizumab (o suo biosimilare) da parte del preparatore:

1. toglie il tappino del flacone
2. disinfetta l'elastomero con alcol 70%
3. fora l'elastomero con minispike
4. collega il minispike alla prima siringa
5. aspira oltre al volume richiesto per il paziente una quantità di farmaco pari a circa 0,05 ml in più, in considerazione dello spazio morto dato dalla siringa e dall'ago (ago che verrà collegato dal medico in sede operatoria)
6. controlla che non ci siano bolle di aria nella siringa
7. scollega la siringa dal minispike che rimane inserito nel flacone
8. chiude la siringa con tappo luer lock o con ago 30 G
9. inserisce la siringa in busta sterile
10. collega la seconda siringa al minispike
11. procede come dal punto 5 al 10.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

5.4 VALIDITÀ DEL PREPARATO DI BEVACIZUMAB PER USO INTRAVITREALE

Il preparato ha validità di 24 ore e va conservato a 2°- 8° C al riparo dalla luce.

Eventuali estensioni della validità vengono effettuate sotto la responsabilità del farmacista e devono essere supportate da specifici studi di stabilità avvalendosi di Laboratori certificati.

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

5.5 CONTROLLI DI QUALITÀ

A garanzia del rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (F.U. XII ed.) e data la criticità dell'allestimento di farmaci sterili destinati all'uso intravitreale, si prevede:

- l'esecuzione di saggi microbiologici periodici sull'ambiente, sulle cabine e sui prodotti finiti per verificare la corretta applicazione della procedura, stabiliti in un apposito piano di campionamento commisurato agli ambienti e al loro utilizzo
- il controllo e la conferma della prescrizione da parte del farmacista
- il controllo della documentazione predisposta da parte del farmacista (etichette, foglio di lavoro, documento di accompagnamento della terapia)
- il controllo del materiale prelevato dal magazzino da parte del tecnico (corretta conservazione, corrispondenza dei farmaci e DM necessari all'allestimento)
- durante l'allestimento, verifiche da parte del preparatore sotto cappa di quanto descritto nel foglio di lavoro, dell'aspetto del preparato, della tenuta del confezionamento, dell'etichetta
- il controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati
- il controllo visivo dell'effettivo volume di ogni siringa
- il controllo finale da parte del secondo operatore del confezionamento secondario e della corrispondenza dell'etichetta

In etichetta sono indicati i seguenti dati:

- nome, indirizzo della farmacia
- nome e cognome del paziente
- reparto prescrittore/medico prescrittore
- data di somministrazione



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

- data di preparazione
- composizione quali-quantitativa del preparato
- validità del preparato
- istruzioni e precauzioni per il corretto uso e conservazione

5.6 RICHIESTA DELLA TERAPIA

La richiesta e il trasporto delle terapie contenenti bevacizumab o suo biosimilare per uso intravitreale, allestite presso l'UFA, prevedono le seguenti fasi:

- Richiesta del medico effettuata su apposita modulistica (RICHIESTA DI ALLESTIMENTO - modulo BEV/M2), accompagnata dalla prescrizione effettuata tramite scheda AIFA semplificata informatizzata;
- Stampa della scheda AIFA, con indicazione del nome e cognome per esteso del paziente, timbro e firma del medico;
- Invio della scheda AIFA con il modulo BEV/M2, al laboratorio UFA della farmacia entro le ore 12,00 del venerdì per tutte le terapie programmate nella settimana successiva;
- Attivazione del trasporto a cura dell'UO richiedente;
- Predisposizione e invio dei contenitori per il trasporto a temperatura controllata tra 2-8 °C, corredati da sistemi di controllo della temperatura preferenzialmente con evidenza documentale della effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto (data logger) a cura dell'UO richiedente;
- Prelievo delle preparazioni presso l'UFA a cura del vettore/autista;

5.7 TRASPORTO DELLA TERAPIA

Il corretto trasporto delle terapie allestite dal laboratorio di Farmacia 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 di trasporto coinvolgono il personale delle UFA, il personale delle Ditte di trasporto in caso di servizi esternalizzati ed il personale delle UU.OO. riceventi.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

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.

Mezzi e Attrezzature per il Trasporto

Le modalità di trasporto devono essere così strutturate:

- i prodotti finiti allestiti sono inseriti in un contenitore rigido adatto al trasporto di farmaci chemioterapici antitumorali;
- il trasporto deve avvenire utilizzando un mezzo dotato di sistemi di controllo della temperatura (2-8°C), con evidenza documentale dei valori effettivi di conservazione durante il trasporto.

Il documento di trasporto deve riportare data, orario e contenuto.

Trasporto e consegna

La struttura che riceve le terapie provvederà al controllo quali-quantitativo delle terapie richieste e alla corretta conservazione durante il trasporto.

Tracciabilità della preparazione alla consegna

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica
- dettaglio allestimento
- firma del farmacista che ha controllato e validato la prescrizione
- firma dei due operatori (preparatore ed assistente)
- registrazione delle operazioni effettuate
- documenti di trasporto e consegna

Archiviazione

La documentazione prevista, relativa alle attività descritte e ai risultati dei controlli effettuati, deve essere opportunamente archiviata per garantirne controlli e tracciabilità.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

6. GESTIONE NON CONFORMITA'

- In caso di non conformità relative alla prescrizione, il farmacista annota il motivo di non conformità sulla prescrizione e contatta il medico prescrittore per risolverla, se la non conformità viene risolta è possibile procedere all'allestimento.
- In caso di non conformità relativa al prodotto allestito, il medico prescrittore o il coordinatore infermieristico dell'UO richiedente contatta il farmacista, che annota la deve essere scartato; è necessario procedere con un nuovo allestimento, concordando i nuovi tempi di consegna con il medico prescrittore.
- In caso di non conformità relativa alla documentazione del prodotto allestito, il medico prescrittore o il coordinatore infermieristico dell'UO richiedente contatta il farmacista, che annota la non conformità sul foglio di allestimento, se la non conformità viene risolta è possibile procede alla somministrazione.

7. RIFERIMENTI NORMATIVI

“Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antineoplastici in ambiente sanitario”. Conferenza permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, agosto 1999. GU 7/10/99 n. 236.

D. Lgs. 9 aprile 2008, n. 81 “Attuazione dell’articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro”; recepimento della Direttiva 98/24/CE in materia di protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro.

“Norme di Buona Preparazione” contenute nella Farmacopea Ufficiale italiana, XII edizione (in vigore dal 31 marzo 2009).

“Allegato1” – “Manufacture of Sterile Medicinal Products” del Volume 4 “EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use”

“Raccomandazione n.14: Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici” che dà la chiara indicazione che la preparazione e la distribuzione dei farmaci antineoplastici siano gestite da apposite unità farmaci antineoplastici centralizzate, sotto il coordinamento e la responsabilità di un farmacista ospedaliero. Ministero della Salute.

“Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano” del 7 marzo 2013.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

8. ELENCO DEI DOCUMENTI COLLEGATI ALLA PROCEDURA

CODICE DESCRIZIONE

- Modulo Di Acquisizione Del Consenso Informato **M01**, stampabile tramite il link :
https://www.asp.rg.it/images/PDF/rischio_clinico/Procedure_Aziendali_per_la_Sicurezza_dei_Pazienti/Modulo_CONSENSO_INFORMATO_-M01_-ML.pdf
- Foglio Informativo Per Il/La Paziente **BEV/A1**
- Richiesta Di Allestimento Bevacizumab Uso Intravitreale **BEV/M2**

Allegato 2 della NOTA AIFA 98

Modello di FOGLIO INFORMATIVO per il trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab

Gentile Signora/e la malattia che Lei ha agli occhi si chiama:

- DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD o DMLE);**
- EDEMA MACULARE DIABETICO (DME o EMD);**

Per trattare queste malattie sono attualmente disponibili vari trattamenti e in particolare

per la AMD:

- **Aflibercept.**
- **Bevacizumab**, il farmaco che le proponiamo di utilizzare. Questo farmaco è stato anche incluso nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS per la terapia della DMLE.
- **Brolucizumab.**
- **Ranibizumab.**
- **Terapia fotodinamica con verteporflina** che è il trattamento che era disponibile prima dell'arrivo dei nuovi farmaci elencati sopra. Ora la terapia fotodinamica è indicata solo in casi particolari.

per la DME:

- **Aflibercept.**
- **Bevacizumab**, il farmaco che le proponiamo di utilizzare.
- **Ranibizumab.**
- **fotocoagulazione laser**, che consente di rallentare la progressione della malattia anche se con scarso miglioramento della visione
- **glucocorticoidi**, il cortisone somministrato per via intravitreale, come i farmaci anti-VEGF, è in grado di migliorare la visione principalmente attraverso una riduzione dell'edema.

In particolare, questi trattamenti hanno dimostrato di essere in grado di controllare la malattia o almeno di rallentarne la progressione.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Per tutti vale la regola generale che la risposta presenta una variabilità da paziente a paziente e quindi, è possibile che nell'impiego clinico non si producano gli stessi risultati in tutti i pazienti. In particolare, potrebbe non esservi, nel singolo paziente, il recupero della vista persa e talvolta la perdita visiva potrebbe progredire.

Per tutti i trattamenti farmacologici, la modalità di somministrazione è intravitreale, cioè l'iniezione verrà fatta all'interno dell'occhio e precisamente all'interno del vitreo (la sostanza gelatinosa che riempie gran parte del volume interno dell'occhio).

Anche questo genere di intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il Suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze nel 100% dei casi.

Le complicanze possono quindi verificarsi, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La Sua condizione potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare. Ognuna delle complicanze illustrate ai prossimi punti può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare alla cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Inoltre, ogni trattamento farmacologico è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione e tale evento non è prevedibile. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da arrossamento della cute, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polveri, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita all'oculista curante. Ogni iniezione fatta nell'occhio è da considerare un piccolo intervento chirurgico e come tale a rischio di complicanze a prescindere dal tipo di farmaco che si somministra. Tali complicanze si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

Le complicanze dovute alla iniezione intravitreale sono comuni a tutti i farmaci per la AMD/DME. L'elenco successivo ne indica le principali.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

- **Complicanze preoperatorie** (legate all'anestesia con iniezione):
 - perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare
 - danno al nervo ottico
 - emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare
 - danno ai muscoli dell'occhio

- **Complicanze intraoperatorie:**
 - lacerazione e/o emorragia della congiuntiva
 - lesione del cristallino
 - emorragia vitreale o coroideale

- **Complicanze postoperatorie:**
 - lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico e/o laser
 - distacco di coroide
 - rottura dell'epitelio pigmentato della retina
 - infezione oculare
 - alterazione della macula
 - emorragia retinica e/o vitreale
 - proliferazione vitreoretinica
 - cataratta
 - rottura sclerale /scleromalacia
 - ipertono (aumento della pressione oculare)
 - riduzione transitoria o permanente della pressione oculare
 - riduzione dell'acuità visiva
 - difetti del campo visivo
 - strabismo e/o diplopia (visione doppia)
 - miodesopsie (percezione di mosche volanti)
 - ptosi palpebrale (abbassamento della palpebra superiore)
 - atrofia del nervo ottico
 - glaucoma



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Tali complicanze possono essere ridotte al minimo se si esegue la procedura chirurgica in modo corretto, ma non sono mai completamente eliminabili.

Perché le proponiamo di effettuare il trattamento con bevacizumab?

Per aflibercept, brolucizumab e ranibizumab le Aziende produttrici hanno chiesto e ottenuto, dagli organismi internazionali preposti, l'autorizzazione all'immissione in commercio per curare la AMD e la DME, mentre al momento, per bevacizumab non è stata fatta alcuna richiesta per l'uso oculistico pur essendo disponibili abbondanti dati scientifici che ne dimostrano l'efficacia (la Ditta originaria produttrice ne ha richiesto l'approvazione solo per curare i tumori del colon-retto, polmone, mammella e ovaio dove il farmaco viene usato per via endovenosa a dosi nettamente più alte).

Tuttavia, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ne ha consentito l'utilizzo per il trattamento della AMD e della DME (in questo caso limitatamente ai pazienti con acuità visiva non particolarmente compromessa) attraverso l'inserimento del farmaco negli elenchi predisposti secondo la legge n. 648/96¹ in presenza delle seguenti condizioni:

- che sia somministrato in centri oculistici ad alta specializzazione individuati dalle Regioni;
- che il suo confezionamento per la somministrazione venga effettuato esclusivamente dalle farmacie ospedaliere o da farmacie aperte al pubblico che siano in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione della farmacopea italiana - XII edizione;
- che la/il/paziente venga informato delle caratteristiche del farmaco;
- che venga predisposto un sistema di monitoraggio.

La decisione di AIFA deriva dal fatto che nel mondo si sta impiegando bevacizumab nel trattamento della AMD e della DME sulla base dei

¹ La Legge n. 648/96 consente ai medici l'utilizzo a carico del SSN di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento di una determinata patologia, ma che non sono stati registrati dalla Ditta produttrice per quella indicazione terapeutica.



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

risultati di numerosi studi clinici indipendenti dai quali non sono emerse reali differenze fra i farmaci disponibili né per quanto riguarda l'efficacia, né per quanto riguarda la sicurezza.

Rispetto agli altri farmaci, bevacizumab è economicamente più conveniente e perciò, a parità di efficacia, consente di trattare più pazienti e di fare un maggior numero di trattamenti allo stesso paziente.

Come avverrà il trattamento con bevacizumab?

L'iniezione sarà effettuata in ambiente sterile per evitare il rischio di infezioni, e Lei starà in posizione sdraiata. Non sentirà alcun dolore perché sarà somministrata un'anestesia. Il tipo di anestesia che si utilizza è di tipo topico, ovvero si instillano nell'occhio alcune gocce di collirio anestetico.

Il primo ciclo di terapia con bevacizumab prevede 3 iniezioni. Le iniezioni del farmaco sono effettuate ad intervalli regolari, ogni 4-6 settimane. Saranno effettuate una serie di visite di controllo, la prima entro 36 ore dall'iniezione e, successivamente, secondo il giudizio dello specialista. Un mese dopo la terza iniezione verrà valutata la necessità di effettuare ulteriori trattamenti.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) generali che si sono osservate con la somministrazione di bevacizumab ?

Quando bevacizumab viene somministrato, nei casi previsti dalla Autorizzazione alla Immissione in Commercio, a pazienti con tumore al colon, alcuni di essi vanno incontro a complicanze importanti e talvolta potenzialmente pericolose per la vita, come perforazioni gastrointestinali, complicanze nella guarigione di ferite, emorragie, eventi tromboembolici arteriosi (es. infarto, ictus), ipertensione arteriosa, proteinuria e insufficienza cardiaca. Tuttavia, va detto che questi pazienti, oltre ad essere affetti da una grave malattia che già di per sé comporta un rischio aumentato, ricevono una dose di farmaco che è circa 500 volte superiore a quella che Le verrà somministrata per via intraoculare. La dose per il tumore viene inoltre ripetuta 2 volte al mese per periodi di tempo anche molto lunghi ed il farmaco viene



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

somministrato per via intravenosa e quindi diffonde in tutto l'organismo. Invece, i farmaci somministrati per via intraoculare, per le caratteristiche anatomiche dell'occhio, hanno una scarsa diffusione nell'organismo.

Secondo la maggior parte dei ricercatori, il rischio che le complicanze sopra riportate possano verificarsi ai dosaggi di bevacizumab previsti per la somministrazione intravitreale è estremamente ridotto, in quanto viene somministrata una dose 500 volte più bassa, ed il farmaco viene iniettato direttamente nel bulbo oculare.

Negli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età, i casi di eventi tromboembolici arteriosi (infarti ed ictus) si sono verificati nel 2%-3% dei pazienti trattati e senza alcuna differenza fra chi aveva ricevuto l'iniezione di bevacizumab e chi aveva ricevuto l'iniezione di ranibizumab. La percentuale di pazienti che negli studi ha presentato almeno un evento avverso grave va dal 22% al 24% e ancora una volta senza differenze fra bevacizumab e ranibizumab. È importante considerare che i pazienti sottoposti al trattamento erano anziani (mediamente 77 anni ed oltre) e presentavano, anche a causa dell'età, molte patologie croniche quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete, ecc. e quindi è molto difficile poter stabilire se è stata l'iniezione intraoculare a provarli o se si sarebbero verificati comunque.

Negli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anti- VEGF non sono emerse differenze tra bevacizumab e gli altri 3 farmaci (aflibercept, brolucizumab e ranibizumab) rispetto alla comparsa di eventi avversi gravi, ospedalizzazione, morte o eventi cardiovascolari maggiori.

Si può quindi affermare che non vi sono differenze di rischio tra bevacizumab e gli altri farmaci sulla base di tutti gli studi disponibili.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) a livello dell'occhio che si sono osservate nei pazienti in seguito alla somministrazione endovitreale di bevacizumab?



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Per quanto riguarda bevacizumab, dai dati disponibili non sono state osservate un numero superiore di complicanze rispetto agli altri farmaci; tali complicanze sono sopra riportate.

Chi contattare per ulteriori informazioni

Struttura / Reparto Prof./Dr.

Telefono



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Allegato BEV/M2

Richiesta di allestimento di preparazione galenica sterile di Bevacizumab (o suo biosimilare) per uso intravitreale

Al Laboratorio Galenica Clinica Farmacia
Ospedale Civile P.O. Giovanni Paolo II - Ragusa
Asp 7 Rg Tel 0932/600127-600184

Unità operativa richiedente: OCULISTICA- OSPEDALE:

Paziente

Data di prescrizione

Data di nascita

C.F.:

Città di residenza

PROTOCOLLO DI TERAPIA: BEVACIZUMAB (o suo BIOSIMILARE autorizzato AIFA per uso intravitreale)

Diagnosi:

- DEGENERAZIONE MACULARE CORRELATA ALL'ETA' (Legge 648/96)
- EDEMA MACULARE DIABETICO (Legge 648/96)

Occhio da trattare:

Ripetuto ogni gg:

Cicli previsti:

CICLO N.

GIORNO

DATA SOMMINISTRAZIONE

PRINCIPIO ATTIVO	DOSE TOTALE (mg)	FORMA FARMACEUTICA	MODALITÀ' DI SOMMINISTRAZIONE
BEVACIZUMAB (o suo BIOSIMILARE)		SIRINGA	INTRAVITREALE

Dichiaro di aver acquisito il consenso informato sottoscritto dal paziente, valido per tutti i cicli di trattamento da effettuare, contenente le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppure, ad un costo più elevato a carico del SSN.

Timbro e Firma del medico