



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

145

21 DIC. 2017

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Raccomandazioni per la formulazione del foglio informativo e del modulo di consenso informato relative all'utilizzo del medicinale Avastin – Registered (bevacizumab) per l'indicazione terapeutica trattamento della degenerazione maculare correlata all'età – Aggiornamento novembre 2017. Recepimento.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento contenente le Raccomandazioni per la formulazione del foglio informativo e del modulo di consenso informato, aggiornato a novembre 2017, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 29.11.2017: il documento sostituisce l'allegato B del decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 113 del 5.9.2017.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITA' E SOCIALE

- VISTA la D.G.R. n. 425 del 6.4.2017 - Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci istituita con D.G.R. n. 952 del 18.6.2013. Integrazione delle funzioni della Commissione Tecnica Regionale Farmaci e delle Commissioni Terapeutiche Aziendali. Aggiornamento della composizione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci - che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di "esprimere pareri o raccomandazioni su singoli farmaci o categorie terapeutiche" e "di redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici", stabilendo altresì che le determinazioni della CTRF, valutate l'efficacia e la sostenibilità economica delle stesse, siano recepite con provvedimento del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale;
- VISTO il decreto del Dirigente del Settore Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici n. 20 del 30.6.2016 "Commissione Tecnica Regionale Farmaci: Istituzione Gruppo di Lavoro sui Farmaci intravitreali";
- VISTO il proprio decreto n. 113 del 5.9.2017 recante: Utilizzo del medicinale Avastin - Registered (bevacizumab) per l'indicazione terapeutica "trattamento della degenerazione maculare correlata all'età". Modifica e aggiornamento del Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 147 del 19.8.2014, in particolare l'Allegato B "Raccomandazioni per la formulazione del foglio informativo e del modulo di consenso informato";
- ESAMINATO il documento di aggiornamento delle Raccomandazioni per la formulazione del foglio informativo, licenziato dalla CTRF nella seduta del 29.11.2017, relativamente alla descrizione della terapia farmacologica disponibile e dei principali rischi, effetti collaterali e disagi collegabili alla stessa.

DECRETA

1. di recepire il documento "Raccomandazioni per la formulazione del foglio informativo e del modulo di consenso informato - Aggiornamento novembre 2017", licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale

Farmaci nella seduta del 29.11.2017, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento, che sostituisce integralmente l'Allegato B del proprio decreto n. 113 del 5.9.2017;

2. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
3. di comunicare il presente provvedimento ad Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
4. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan

**RACCOMANDAZIONI PER LA FORMULAZIONE DEL FOGLIO INFORMATIVO E DEL
MODULO DI CONSENSO INFORMATO – Aggiornamento novembre 2017****FOGLIO INFORMATIVO PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE
SENILE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN®) PER VIA
INTRAVITREALE**

Gentile Sig./Sig.ra

La degenerazione maculare senile

Lei è affetto da una malattia oculare che si chiama degenerazione maculare senile essudativa che consiste nello sviluppo di vasi sanguigni anomali nella parte posteriore dell'occhio, chiamata retina.

Questi vasi sanguigni anomali si sviluppano, proliferano, sanguinano. Con la progressione della patologia, da questi vasi fuoriesce del materiale che si deposita (essudato) a livello della retina, causando il sollevamento della macula (parte centrale della retina) dalla sua posizione normale.

La conseguenza di questo processo degenerativo è una visione confusa e distorta con perdita della visione centrale. La visione centrale è necessaria per diverse attività tra le quali la guida di veicoli, la lettura di caratteri piccoli, il riconoscimento dei volti, la visione dei colori.

Questo tipo di degenerazione si sviluppa rapidamente e se non trattata può essere grave e può condurre a cecità.

La terapia farmacologica

La crescita dei vasi sanguigni è regolata da diversi fattori, tra cui il VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale). Una iperattività di questo fattore potrebbe favorire l'iperproliferazione dei vasi sanguigni che è alla base della degenerazione maculare senile essudativa di cui Lei è affetto.

I farmaci disponibili per il trattamento della degenerazione maculare senile essudativa sono aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin®), pegaptanib (Macugen®) e ranibizumab (Lucentis®). Tutti questi sono inibitori del VEGF (farmaci anti-VEGF) che hanno dimostrato in diversi studi clinici di stabilizzare e in alcuni casi migliorare la capacità dell'occhio di vedere distintamente gli oggetti (acuità visiva) in pazienti con degenerazione maculare senile essudativa.

Questi farmaci sono prodotti con tecnologie innovative e devono essere somministrati per via intravitreale, cioè attraverso iniezione diretta nell'occhio.

Aflibercept (Eylea®), pegaptanib (Macugen®) e ranibizumab (Lucentis®) sono regolarmente commercializzati per il trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare.



Bevacizumab (Avastin®) è attualmente commercializzato per il trattamento di patologie di natura oncologica e non per il trattamento della degenerazione maculare senile, che rappresenta pertanto un utilizzo fuori indicazione (*off label*).

Tuttavia, in virtù dei dati di efficacia e sicurezza disponibili, il farmaco è largamente impiegato nella pratica clinica, mediante somministrazione intraoculare, anche per la degenerazione maculare senile essudativa, sin da prima che fossero commercializzati gli altri farmaci sopra citati. È stato utilizzato negli Stati Uniti e in Europa, inclusa l'Italia. In particolare nella Regione del Veneto, dal 2007 al 2012, sono stati trattati con bevacizumab (Avastin®) più di 8.000 pazienti con degenerazione maculare senile essudativa.

Bevacizumab (Avastin®) è stato incluso, per la terapia della degenerazione maculare senile essudativa, nella lista dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Il Ministero della Salute, dopo consultazione con il Consiglio Superiore di Sanità, le società scientifiche e i maggiori esperti in materia, nonché valutando le esperienze degli altri Paesi, ha stabilito che bevacizumab (Avastin®) e ranibizumab (Lucentis®) sono ugualmente sicuri ed efficaci nel trattamento della degenerazione maculare senile essudativa e ha chiesto all'Agenzia Italiana del Farmaco di attivarsi per consentire, il più presto possibile, l'impiego di bevacizumab (Avastin®) per il trattamento di questa patologia.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha quindi autorizzato la rimborsabilità di questo farmaco per il trattamento della degenerazione maculare senile essudativa, inserendolo nell'elenco dei medicinali della Legge 648/96, autorizzandone l'impiego anche in ambito oculare. Tale legge prevede l'uso a carico del Servizio Sanitario Nazionale di farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per cui sono commercializzati.

Bevacizumab (Avastin®), rispetto agli altri farmaci attualmente disponibili, ha un costo inferiore che ne consente una maggiore sostenibilità per il Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

Bevacizumab (Avastin®) è confezionato in fiale come concentrato per soluzione da somministrare per via endovenosa nel trattamento delle patologie oncologiche per cui è commercializzato.

Per poter essere utilizzato per via intravitreale nella degenerazione maculare senile essudativa, al pari degli altri farmaci della stessa categoria, bevacizumab (Avastin®) deve essere obbligatoriamente confezionato *ad hoc* in siringhe preimpilate monouso sterili, a partire dalla formulazione destinata alla somministrazione per via endovenosa. Tale operazione di confezionamento è effettuata dalle Farmacie Ospedaliere o Farmacie aperte al pubblico ove sono presenti laboratori e idonee attrezzature in grado di garantire il rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei medicinali.

Qual è lo scopo del trattamento con i farmaci oggi disponibili?

Lo scopo del trattamento è cercare di prevenire un'ulteriore riduzione della capacità visiva a causa della degenerazione maculare senile essudativa. In ogni caso, sebbene alcuni pazienti abbiano riscontrato un miglioramento della visione, i farmaci non possono ristabilire la visione già persa e non possono garantire la prevenzione di una ulteriore perdita di capacità visiva. La somministrazione deve avvenire ad intervalli regolari e con regimi di somministrazione variabili: una o più iniezioni iniziali e successive re-iniezioni sulla base di criteri anatomici e funzionali di persistenza o recidiva della lesione essudativa fin quando lo stato anatomico e funzionale lo richiedano.

Perché il Suo Medico le chiede il consenso al trattamento con Avastin®?

Il Suo Medico Le chiede il consenso a essere trattato con bevacizumab (Avastin®), in quanto ritiene che sia necessario il trattamento della Sua patologia con un farmaco anti-VEGF e ritiene altresì che bevacizumab



(Avastin®) – considerati tutti i farmaci disponibili – rappresenti un’opzione terapeutica efficace, sicura e con un costo sostenibile per il Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

L’utilizzo del farmaco a costo più conveniente rispetto a tutte le alternative terapeutiche disponibili consente al Servizio Sanitario Nazionale e Regionale di garantire il trattamento a un numero più elevato di pazienti.

Quali potrebbero essere i rischi, gli effetti collaterali e i disagi del trattamento con questi farmaci?

Di seguito sono descritti i principali rischi, effetti collaterali e disagi riportati in seguito a terapia intravitreale con i farmaci anti-VEGF disponibili per la Sua patologia.

Quali reazioni possono verificarsi a carico dell’occhio?

Di seguito è sintetizzato il profilo di sicurezza di ciascun farmaco, secondo quanto riportato nel rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, incluso anche quello di bevacizumab (Avastin®).

➤ **Aflibercept (Eylea®)**

Reazioni avverse oculari gravi nell’occhio comprendono cecità, endoftalmite, distacco retinico, cataratta traumatica, cataratta, emorragia del corpo vitreo, distacco del corpo vitreo, e aumento della pressione intraoculare. Le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state emorragia congiuntivale, riduzione dell’acuità visiva, dolore oculare, cataratta, aumento della pressione intraoculare, distacco del corpo vitreo e mosche volanti.

➤ **Bevacizumab (Avastin®)**

In seguito all’uso intravitreale di bevacizumab, costituito da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Queste reazioni includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, vitreite, distacco di retina, lacerazione dell’epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche ed emorragie congiuntivali. Alcune di queste reazioni hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

➤ **Pegaptanib (Macugen®)**

La maggioranza delle reazioni avverse riportate in seguito alla somministrazione di pegaptanib sono correlate alla procedura di iniezione intravitreale. Negli studi clinici le reazioni avverse a livello oculare riportate più frequentemente sono: infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, aumento della pressione intraoculare, cheratite puntata, mosche volanti e opacità del vitreo. Meno frequentemente sono state riportate reazioni avverse oculari gravi includendo endoftalmite, emorragia della retina, emorragia del vitreo e distacco della retina.

➤ **Ranibizumab (Lucentis®)**

La maggior parte delle reazioni avverse riportate in seguito alla somministrazione di Lucentis sono correlate alla procedura di iniezione intravitreale. Le reazioni avverse oculari più frequentemente riportate in seguito all’iniezione di Lucentis sono: dolore oculare, iperemia oculare, aumento della pressione intraoculare, vitreite, distacco vitreale, emorragia retinica, disturbo visivo, mosche volanti (corpi mobili vitreali), emorragia congiuntivale, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo nell’occhio, aumento della lacrimazione, blefarite, occhio secco e prurito oculare.

Reazioni avverse meno frequentemente riportate, ma più gravi, includono endoftalmiti, cecità, distacco retinico, rottura retinica e cataratta traumatica iatrogena.



Quali effetti sistemici possono verificarsi a seguito della somministrazione intravitreale di farmaci anti-VEGF?

In seguito a terapia anti-VEGF per via intravitreale, è stata riscontrata una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo. Sono state segnalate reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari e reazioni tromboemboliche arteriose in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF.

Quali sono i possibili rischi derivanti dall'uso in gravidanza, durante l'allattamento, nei bambini e negli adolescenti?

Non esistono dati relativi all'uso di questi farmaci in queste categorie di pazienti per cui se ne sconsiglia l'uso. Nelle donne in età fertile in cui sia necessario l'utilizzo di questi farmaci deve essere consigliato un trattamento contraccettivo efficace prima dell'inizio del trattamento.

Quali sono le possibili reazioni allergiche che possono verificarsi in seguito a terapia anti-VEGF?

Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, 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, polvere, pollini). Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al Suo Oculista.

Il Suo Medico è a disposizione per discutere con Lei ogni aspetto collegato al Suo trattamento e Lei può porre tutte le domande che ritiene opportune e prendere tutto il tempo necessario per arrivare ad una decisione.

Che cosa comporta l'iniezione intravitreale di questi farmaci [aflibercept (Eylea[®]), bevacizumab (Avastin[®]), pegaptanib (Macugen[®]) e ranibizumab (Lucentis[®])?]

Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste la chirurgia senza rischi. Non è possibile per il Suo Oculista garantire il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze. Le complicanze, 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 seguenti complicanze può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare a cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Le complicanze si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

- Complicanze preoperatorie (legate all'anestesia con collirio): edema congiuntivale;
- Complicanze intraoperatorie: lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia 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, infezione oculare, alterazioni 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 mosche volanti), ptosi (abbassamento della palpebra superiore), atrofia del nervo ottico, glaucoma, lussazione della lente intraoculare.



Durante il trattamento, inoltre, potrebbero verificarsi anche altri disturbi o inconvenienti, attualmente sconosciuti e, pertanto, imprevisi. Gli eventuali effetti collaterali, o imprevisi che potrebbero verificarsi, tuttavia, saranno tenuti sotto stretta sorveglianza dal Suo Oculista fino a risoluzione, o fino a quando non saranno più considerati clinicamente significativi.

Il Suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:

Passaggio dal trattamento da ranibizumab (Lucentis®) a bevacizumab (Avastin®).

Non esistono dati relativi all'impiego contemporaneo o alternato dei diversi farmaci anti-VEGF anche quando somministrati per vie diverse (intravitreale e/o sistemiche).

Trattamento bilaterale contemporaneo

Non esistono dati relativi alla somministrazione contemporanea in entrambi gli occhi di questi farmaci. Se viene effettuato il trattamento bilaterale contemporaneo potrebbe aumentare l'esposizione sistemica con un possibile aumento del rischio di eventi avversi sistemici.

Il Suo Oculista rimane a disposizione per rispondere a qualsiasi altro Suo eventuale quesito.

AVVERTENZE CONCLUSIVE

1. L'iniezione intravitreale con farmaci anti-VEGF è l'unico trattamento possibile per la sua patologia.
2. I farmaci anti-VEGF disponibili per la degenerazione maculare senile neovascolare sono aflibercept (Eylea®), bevacizumab (Avastin®), pegaptanib (Macugen®) e ranibizumab (Lucentis®). Bevacizumab (Avastin®) è stato autorizzato alla rimborsabilità dall'Agenzia Italiana del Farmaco per il trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare a carico del Servizio Sanitario Nazionale perché ha dimostrato efficacia e sicurezza paragonabili al farmaco ranibizumab (Lucentis®).
3. Il recupero dell'acuità visiva potrà essere progressivo, nullo, scarso, incompleto oppure transitorio; l'effetto della terapia dipenderà anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio.
4. Il farmaco anti-VEGF scelto sarà somministrato per via intravitreale, cioè con una iniezione direttamente nell'occhio.
5. Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano operatorio iniziale.
6. Dovrà seguire scrupolosamente le istruzioni che Le darà il Suo medico relativamente alle cure, alle medicazioni e ai controlli postoperatori da effettuare. In caso contrario, il decorso e la buona riuscita dell'intervento potranno essere compromessi.
7. Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
8. Una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare, sebbene rarissima.
9. La terapia prevede la ripetizione periodica dell'iniezione intravitreale;



10. L'uso intravitreale del farmaco bevacizumab (Avastin®) richiede specifica preparazione del farmaco stesso, attraverso il frazionamento che sarà eseguito da parte della Farmacia Ospedaliera o dalle Farmacie aperte al pubblico secondo i requisiti previsti dalla normativa vigente.
11. Il Suo Medico è disponibile a fornirle qualsiasi ulteriore informazione di cui abbia bisogno e Le sarà consegnata una copia della presente informativa.
12. Le sarà chiesto di firmare il consenso all'intervento; quindi è invitato a leggere accuratamente il presente scritto e a porre ogni eventuale quesito al Suo Oculista.



MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN®) PER VIA INTRAVITREALE

Io sottoscritta/o _____ (nome del Paziente) _____ (cognome del Paziente),
nato a _____, il _____,
residente a _____ in _____

Nel caso del Rappresentante Legale del Paziente (barrare quando non è pertinente):

Io sottoscritta/o _____ (nome) _____ (cognome), Rappresentante Legale del
Sig. _____ (nome del Paziente) _____ (cognome del Paziente),

di seguito inserire i dati del paziente:

nato a _____, il _____,
residente a _____ in _____

dichiaro

di aver ricevuto e discusso con il Medico tutte le informazioni relative al trattamento della degenerazione maculare senile essudativa con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale;

di aver potuto porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto in merito risposte soddisfacenti dal Medico;

di aver compreso lo scopo, la natura, i rischi e i benefici del trattamento con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale;

di aver ricevuto copia del foglio informativo in data _____;

Segnare l'opzione scelta:

- Accenso** al trattamento della degenerazione maculare senile essudativa con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale
- Non accenso** al trattamento della degenerazione maculare senile essudativa con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale

Data: _____

Firma del paziente: _____

Firma del Rappresentante Legale (se pertinente): _____

**DICHIARAZIONE DEL MEDICO OCULISTA**

Io sottoscritto/o dott./ssa _____

dichiaro

di aver informato il/la paziente _____ (*nome del Paziente*) _____ (*cognome del Paziente*), oppure al Rappresentante Legale _____ (*nome*) _____ (*cognome*), e discusso dello scopo e della natura del trattamento in oggetto, di aver risposto ad ogni sua domanda riguardo la natura, l'impegno, le procedure, i rischi e i benefici del trattamento con bevacizumab (Avastin®) per via intravitreale;

di aver consegnato al paziente _____ (*nome del Paziente*) _____ (*cognome del Paziente*), oppure al Rappresentante Legale _____ (*nome*) _____ (*cognome*), copia del foglio informativo e del modulo di consenso firmato.

Luogo e data _____

Firma del professionista _____