

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 15 giugno 2020

Inserimento del medicinale per uso umano «Mvasi» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico. (Determina n. 66073). (20A03240)

(GU n.153 del 18-6-2020)

IL DIRIGENTE  
dell'area pre-autorizzazione

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal Consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 257 del 13 marzo 2020 di conferma della determina direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'area pre-autorizzazione, e' stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilita' del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione e' autorizzata in altri Stati ma non sul

territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella Gazzetta Ufficiale n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001;

Visto l'art. 3, comma 2, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge 16 maggio 2014, n. 79, comma 4-bis, che ha previsto la possibilita' 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 gia' autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunita' medico-scientifica, nazionale e internazionale, secondo parametri di economicita' e appropriatezza;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanita', Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014;

Vista la determina AIFA 23 giugno 2014, n. 622, concernente l'inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'eta'»;

Vista la segnalazione dell'Autorita' garante della concorrenza e del mercato (AGCM), ai sensi dell'art. 21 della legge n. 287 del 1990, in data 13 gennaio 2015, concernente la richiamata determina n. 622/2014, finalizzata alla somministrazione del farmaco bevacizumab (Avastin) nei centri ad alta specializzazione, sia pubblici sia privati;

Visto il parere reso dalla CTS dell'AIFA nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015 che, nel recepire la richiamata segnalazione dell'AGCM, prevede che «la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Vista, pertanto, la determina AIFA del 30 gennaio 2015, n. 79, che, nel modificare parzialmente la richiamata determina n. 622/2014, ha recepito il parere reso dalla CTS nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015;

Vista anche la sentenza del Consiglio di Stato, sezione III, n. 24/2017, pubblicata il 9 gennaio 2017, con cui il Collegio, accogliendo il ricorso avverso la sentenza del Tribunale amministrativo regionale Lazio, sezione terza-quater n. 11656/2015, ha ammesso che il riconfezionamento del medicinale bevacizumab (Avastin) per il suo uso nel trattamento della degenerazione maculare correlata all'eta' (AMD), ai sensi dell'art. 1, comma 4, del richiamato decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, possa avvenire anche ad opera delle farmacie aperte al pubblico;

Vista la determina AIFA del 28 aprile 2017, n. 799 con cui e' stata parzialmente modificata la suddetta determina n. 79/2015;

Visto il parere della CTS espresso nelle riunioni del 8, 9 e 10 novembre 2017 in cui sono stati stabiliti i criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Vista la determina n. 611 del 11 aprile 2018, relativa all'inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nel suddetto elenco per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuita' visiva non peggiore di 20/40;

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 4, 5 e 6 dicembre 2019 - stralcio verbale n. 17, con cui e' stata approvata la scheda multifarmaco semplificata web-based per il monitoraggio degli

intravitreali anti-VEGF compreso quello di Avastin per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuita' visiva non peggiore di 20/40;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni dell'11, 12, 13 e 14 febbraio 2020 - stralcio verbale n. 19;

Tenuto conto dei dati disponibili, inclusa la composizione qualitativa e quantitativa, relativi al biosimilare di bevacizumab Mvasi;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 9, 10, 11 e 12 giugno 2020 - stralcio verbale n. 25;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale bevacizumab (Mvasi) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n. 648, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico;

Determina:

#### Art. 1

1. Il medicinale MVASI e' incluso nell'elenco istituito, ai sensi dell'art. 1, comma 4-bis, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'indicazione di cui all'art. 2 della presente determina.

2. Il medicinale AVASTIN, gia' presente nel citato elenco, istituito ai sensi dell'art. 1, comma 4-bis, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, segue le modalita' di prescrizione e monitoraggio previste dagli articoli 2 e 3 e dall'allegato 1, che e' parte integrante della presente determina.

#### Art. 2

1. I medicinali di cui all'art. 1 sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuita' visiva non peggiore di 20/40, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nel secondo e terzo comma e nell'allegato 1, che e' parte integrante della presente determina.

2. L'erogazione del medicinale bevacizumab (Avastin e biosimilare Mvasi) deve essere effettuata secondo le seguenti condizioni, finalizzate alla tutela del paziente nell'uso del suddetto farmaco per un'indicazione non autorizzata:

a) allo scopo di garantirne la sterilita', il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale e' 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 - XII edizione, secondo le indicazioni specificate nell'allegato 1, che forma parte integrante della presente determinazione, a garanzia della sterilita' e della sicurezza del medicinale;

b) l'approvvigionamento e la relativa somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale sono riservati esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni, nel rispetto del regime di fornitura dello stesso;

c) la somministrazione del farmaco deve 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 seppur a un costo piu' elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

d) attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

3. I medicinali di cui all'art. 1 sono erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per l'indicazione di cui all'art. 2,

comma 1, nel rispetto delle condizioni di cui all'art. 2, comma 2, e delle condizioni presenti nella scheda multifarmaco semplificata web based AIFA all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>;

### Art. 3

Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it>

### Art. 4

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 15 giugno 2020

Il dirigente: Petraglia

Allegato 1

«Bevacizumab» e' un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

«Bevacizumab» e' commercializzato, in Italia, in flaconcini da 100 mg e 400 mg, classificati in regime di fornitura, cosi' come previsto dall'art. 92 del decreto legislativo n. 219/96, OSP «medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili». Per tale motivo si richiamano le disposizioni previste al comma 4 del citato art. 92, in base alle quali i medicinali disciplinati dal medesimo articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Ne consegue che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovativita' delle modalita' di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica non puo' essere utilizzato in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di «Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

«Bevacizumab» non e' autorizzato per l'uso intravitreale che deve considerarsi off label;

«Bevacizumab» per uso intravitreale costituisce una preparazione magistrale sterile, destinata a un singolo paziente la cui prescrizione e il successivo allestimento devono essere effettuati in conformita' a quanto previsto all'art. 5 del decreto-legge n. 23/98, convertito nella legge n. 94/98 (Bevacizumab per uso intravitreale puo' essere prescritto e somministrato 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 seppur ad un costo piu' elevato a carico del Servizio sanitario nazionale);

Il frazionamento e confezionamento di bevacizumab per uso intravitreale puo' essere effettuato solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito NBP) come previste dalla farmacopea italiana XII edizione, a garanzia della sterilita' e della sicurezza del medicinale;

L'allestimento di bevacizumabintravitreale, in quanto preparazione magistrale, deve essere effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilita' del farmacista, nel rispetto delle norme di buona preparazione dei medicinali (NBP) come da FU Italiana XII ed.

Le farmacie ubicate all'esterno dei centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e che operano nel rispetto dei requisiti previsti dalle NBP potranno allestire le dosi di bevacizumabintravitreale, previo accordo sottoscritto con il centro presso cui il paziente potra' essere trattato.

Al fine di garantire la tracciabilita' e la sicurezza del prodotto allestito, tale accordo dovra' descrivere le modalita' di:

acquisto dei flaconcini di bevacizumab da parte del centro

ospedaliero ad alta specializzazione e consegna alla farmacia aperta al pubblico;

conservazione dei flaconi di bevacizumab nella farmacia aperta al pubblico;

invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo di bevacizumab per uso intravitale;

allestimento delle siringhe di bevacizumab per uso intravitale sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione, in attesa di consegna al centro ospedaliero ad alta specializzazione;

trasporto e consegna delle siringhe di bevacizumab per uso intravitale dalla farmacia che ha allestito la preparazione al centro ospedaliero ad alta specializzazione individuato dalla Regione presso cui il paziente potrà essere trattato.

Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero ad alta specializzazione le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

AIFA, infine, invita gli operatori sanitari coinvolti e i pazienti a una attenta valutazione delle sospette reazioni avverse associate all'uso intravitale dei farmaci e alla loro segnalazione.