



## Intravitreali: realtà e fantasie. Alla ricerca di una soluzione

Anpooc dal momento della sua costituzione si è posta una serie di obiettivi da discutere e portare avanti per fare chiarezza e dare risposte a svariati argomenti ancora non ben chiariti. Le iniezioni intravitreali rappresentano la terapia per molte patologie maculari e sono quasi venti anni che ormai vengono regolarmente effettuate. Però ancora oggi non ci sono norme e procedure univoche che ci dicano dove fare le iniezioni, cioè in quale setting chirurgico ci sia la maggiore sicurezza, quale farmaco utilizzare, quale discrezionalità abbia l'oculista senza incorrere in problematiche di natura medico-legale.

Abbiamo mandato un questionario a tutti i centri iscritti e qui di seguito vediamo le risposte dei 54 centri che hanno aderito.

Attualmente abbiamo a disposizione 5 farmaci intravitreali. Il bevacizumab (Avastin), il ranibizumab (Lucentis), l'aflibercept (Eylea), il brolocizumab (Beovu) e infine il faricimab (Vabysmo), quest'ultimo ancora non rimborsabile dal SSN ed escluso dalla ns survey.

Ancora oggi discutiamo su farmaci onlabel e offlabel, dopo che per anni si sono succedute indicazioni e poi smentite, liberalizzazioni dell'Avastin con successivi passi indietro. Ricordiamo la legge 648 del 23-12-96 che definiva regole soprattutto di tipo economico. I farmaci off label potevano essere erogati a totale carico del SSN: se non esiste valida alternativa, se inseriti in un apposito elenco previo parere del cuf (dal 24-12-2003 AIFA) e previo apposito consenso informato.

Subito dopo sulla scia della cosiddetta legge diBella (94/98) si precisava che si potevano usare farmaci a carico del SSN solo in pazienti ricoverati in struttura pubblica o privata accreditata con tariffa di ricovero comprensiva del costo del farmaco, farmaci anche al di fuori dell'elenco cuf:

- in presenza di adeguata evidenza scientifica
- in assenza di valide alternative
- sotto diretta responsabilità del medico
- in singoli casi
- previa acquisizione di consenso informato

### CONSIGLIO DIRETTIVO:

**PRESIDENTE: CIRO TAMBURRELLI****VICE PRESIDENTE: ALFREDO PECE****SEGRETARIO: MICHELE MARULLO****TESORIERE: AGOSTINO VAIANO****CONSIGLIERI: ANTONIO ACQUAVIVA, ANGELO BALESTRAZZI, LUIGI CARETTI,  
CHARLES ANTHONY MARTORANA, MAURIZIO POSTORINO,  
EMILIO RAPIZZI, LUCA VENTRE**



Come dicevamo nei successivi 25 anni si è tentato di fare chiarezza ma tutti i decreti e le deliberazioni non davano risposte chiare, anche perché il bevacizumab rimane ancora oggi un farmaco offlabel nelle terapie intravitreali, anche se viene suggerito e direi indicato quale terapia da preferire essendo la meno costosa.

Fatta questa premessa vediamo le domande poste da Anpooc ai primari ospedalieri di centri pubblici.

1- Nel vs centro quante IVT vengono fatte nell'anno? Le risposte sono state ovviamente le più disparate variando da 500 ad oltre 6.000 per ogni centro.

2- Nei pazienti naive affetti da DMS quale farmaco utilizzi (FIG 1)? Il 54% risponde che dà la preferenza al Bevacizumab.

NORME: AIFA (DETERMINA 28 aprile 2017) Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «Bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996 - parziale modifica alla determina n. 79/2015 e sostituzione della stessa. (Determina n. DG 799/2017). (17A03233) ([GU Serie Generale n.114 del 18-05-2017](#)). Vista la determina AIFA n. 79/2015 del 30 gennaio 2015 recante «Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «Bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996 - parziale modifica alla determina n. 622 DG/2014 del 23 giugno 2014 e sostituzione della stessa» con cui si è stabilito di estendere che la somministrazione di Bevacizumab per uso intravitreale ai Centri ospedalieri ad alta specializzazione, anche di natura privata, individuati dalle regioni; Vista 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'età (AMD) ai sensi del decreto-legge n. 536/1996, convertito nella legge n. 648/1996, possa avvenire anche ad opera delle farmacie aperte al pubblico.

Il medicinale BEVACIZUMAB - AVASTIN è inserito nell'elenco istituito ai sensi dell'art. 1, commi 4 e 4-bis, del decreto-legge n. 536/1996, convertito nella legge n. 648/1996, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età» (AMD). Art. 2 Condizioni per l'erogazione del medicinale Bevacizumab - Avastin nell'elenco ex lege n. 648/1996 1. L'erogazione del medicinale Bevacizumab (Avastin) deve essere effettuata secondo le seguenti condizioni, finalizzate alla tutela del paziente nell'uso del suddetto farmaco per un'indicazione non registrata: a) allo scopo di



garantirne la sterilità, il confezionamento in monodose del farmaco Bevacizumab per l'uso intravitreale dovrà essere 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 tecnico, che forma parte integrante della presente determinazione, a garanzia della sterilità e della sicurezza del medicinale; b) l'approvvigionamento e la relativa somministrazione di Bevacizumab per uso intravitreale dovranno essere riservati esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle regioni, nel rispetto del regime di fornitura dello stesso; c) la somministrazione del farmaco potrà 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 ad un costo più 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.

COMMENTO. Secondo le indicazioni di AIFA l'Avastin può essere effettuato sono in centri d'alta specializzazione anche privati individuati dalle regioni, il confezionamento può essere fatto anche da farmacie aperte al pubblico, dopo consenso informato e monitoraggio dall'AIFA.

Recentemente è stata pubblicata la Nota 98 (Determinazione n.1379 del 28/12/2020, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana Serie generale n.323 del 31/12/2020) che regola le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), dei medicinali anti-VEGF per il trattamento della maculopatia, e precisamente:

- o 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);
- o 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);
- o medicinale avente per principio attivo brolocizumab per il trattamento della AMD.



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

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

Nell'uso prevalente, e per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche comuni, i farmaci in oggetto sono quindi da considerarsi sostanzialmente sovrapposibili sotto i profili di efficacia e sicurezza. Dato l'ampio fabbisogno dei pazienti assistiti dal SSN e le differenze di prezzo attualmente esistenti tra i suddetti trattamenti farmacologici, al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, si raccomanda al medico prescrittore di privilegiare la scelta della somministrazione economicamente più vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche.

COMMENTI: sulla base della nota 98 viene fatto obbligo di iniziare il trattamento con intravitreali con Avastin, il farmaco meno costoso.

- 3- nei pazienti naive con edema maculare diabetico con visus sopra i 5/10 quale farmaco viene inizialmente utilizzato?

Le risposte sono state 40% bevacizumab, 33 % aflibercept e 20% ranibizumab

- 4- nei pazienti naive con edema maculare diabetico con visus sotto i 5/10 quale farmaco viene inizialmente utilizzato?

Le risposte sono state 22% bevacizumab, 61 % aflibercept e 9% ranibizumab

Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema- DRCRnet 2016. The substantial variation in the costs of these agents is important to patients, health care professionals, insurance companies, health care programs, and governments. In situations in which



patients have access to aflibercept, the results suggest that worse visual acuity at the time anti-VEGF therapy is initiated is associated with greater treatment benefit on average with aflibercept rather than bevacizumab or ranibizumab. If a patient does not have access to aflibercept, initiating therapy with bevacizumab is a reasonable consideration. With access to adequately repackaged bevacizumab, many authors would initiate therapy with bevacizumab when visual acuity is good (ie, 20/32 to 20/40 as measured by the DRCR Network), The rationale recognizes that the cost-effectiveness of bevacizumab far outweighs that of aflibercept or ranibizumab. On average, no differences in visual acuity outcomes at 1 year have been identified among the 3 anti-VEGF agents when initiating therapy at better levels of visual acuity. All 3 agents on average also resulted in improved visual acuity, with less than 5% of patients developing substantial visual acuity loss. Therefore, ophthalmologists who treat DME should have access to all 3 anti-VEGF agents to be able to choose which might be best for an individual patient given the known information provided by the DRCR Network

COMMENTO: La Nota 98, per quanto attiene all'indicazione terapeutica DME, considera che le evidenze suggeriscono che il trattamento con bevacizumab intravitreale è una valida alternativa a quello con ranibizumab e aflibercept. L'unica eccezione è stata evidenziata per i pazienti con bassa acuità visiva (<69 lettere ETDRS, 20/50 o peggio, corrispondente a 4/10 o peggio), in cui il trattamento con aflibercept appare associato ad un aumento del visus significativamente più elevato ( $\geq 15$  lettere ETDRS) rispetto a bevacizumab o ranibizumab a 12 mesi; ma gli effetti significativi non sono mantenuti a 24 mesi. Al riguardo si ricorda che la CTS ha già tenuto conto di questo specifico ambito nella Determinazione AIFA n.611 dell'11 aprile 2018 (GU n.89 del 17 aprile 2018) prevedendo il trattamento con bevacizumab limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40 (corrispondente ad una acuità visiva di almeno 5/10).

Per cui se il visus è inferiore a 20/40 possiamo utilizzare aflibercept mentre se il visus è superiore ai 20/40 dobbiamo iniziare con bevacizumab.

5- in definitiva in quale percentuale viene utilizzato bevacizumab nel totale delle IVT?

Risposta: il 48 % risponde che utilizza Bevacizumab in meno del 30% dei casi, il 25% tra il 30 e 50% dei casi e il 25% in oltre il 50% dei casi



6- quale è il farmaco più efficace nel complessivo?

Risposta: Nel 65% l'aflibercept, nel 30% il brolocizumab

COMMENTO 5-6 nonostante la grande maggioranza ritenga che il bevacizumab non sia il farmaco più efficace, questo farmaco è il più utilizzato in linea con le norme AIFA.

7- Le IVT vengono effettuate nella stessa sala delle cataratte, in sala dedicata o in altra sala (FIG 2)?

Risposta. Il 57% nella sala chirurgica principale, il 28% in sala dedicata con flussi laminari.

Norme SOI. Per questo è ritenuto necessario utilizzare sale operatorie di oculistica abilitate alla chirurgia della cataratta. Per rendere disponibili un maggior numero di sale operatorie per le iniezioni intravitreali, le sale operatorie oggi utilizzate per la chirurgia ambulatoriale oculistica al di fuori delle strutture ospedaliere necessitano di un aggiornamento basato sulla definizione di sala Operatoria di 1 e 2 livello. La differenza sostanziale tra i due Livelli di Sala Operatoria consiste nella differente quantità di ricambi d'aria e nel non consentire interventi con penetrazione/apertura del bulbo nelle sale operatorie ambulatoriale di oculistica di 1 Livello, che presentano un livello di ricambi d'aria inferiore a 12. SOI ritiene che l'introduzione di tecnologie idonee per la riduzione del numero di particelle sul campo operatorio rende idonee le sale operatorie oculistiche di 1 Livello all'esecuzione delle iniezioni intravitreali. L'introduzione della verifica relativa alla quantità delle particelle per metro cubo d'aria presenti nelle sale operatorie ambulatoriali oculistiche di 1 Livello necessita l'adozione di appositi misuratori di particelle i cui risultati devono essere conservati in appositi registri come quelli dei test di sterilizzazione in autoclave in caso di operatività della sala. Caratteristiche tecnologiche per implementazione filtrazione e flussi laminari nelle Sale Operatorie Ambulatoriali Oculistiche di 1 Livello Flusso laminare orizzontale dotato di filtro HEPA14. Il numero massimo di particelle per l'area critica non deve superare 3520/m<sup>3</sup> del diametro 0,5 micron che corrisponde alla classe ISO 5 (ISO 14644-1).

Norme AIMO. L'iniezione intravitreale può essere eseguita in una sala operatoria di chirurgia ambulatoriale. L'iniezione può essere eseguita anche in un ambulatorio chirurgico dedicato alle terapie intravitreali senza filtraggio e senza ricambi d'aria, ma rispettando le caratteristiche di preparazione.



Per migliorare le condizioni di asepsi del campo chirurgico, nell'ambulatorio può essere posizionata una macchina generante un flusso laminare focalizzato, posta nelle vicinanze della testa del paziente. Il flusso laminare deve garantire un livello di asepsità pari alla norma ISO5 e deve essere dotato di sistemi di tracciabilità. Non esistono indicazioni sul setting chirurgico delle iniezioni intravitreali nell'ambito del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) ex DM 30 giugno 2004 e DM 27 febbraio 2017, ovvero sui requisiti di ventilazione specifici per l'iniezione intravitreale, né alcuna prova o classificazione di evidenza o grado di raccomandazione che dimostri un aumentato tasso di infezione correlato ad un ridotto ricambio d'aria.

Norme AIFA:... 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:

Norme regione Lombardia: DELIBERA N.375- (DL) RETE REGIONALE OFTALMOLOGICA: DETERMINAZIONI PER IL MIGLIORAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA, SICUREZZA, QUALITA' ED EFFICIENTAMENTO ORGANIZZATIVO IN MERITO AD ALCUNE PRESTAZIONI IN AMBITO OFTALMOLOGICO

[Seduta di Giunta numero 15 del 29 maggio 2023 - XII Legislatura](#)

Si stabilisce che la procedura di iniezione intravitreale possa essere eseguita in un locale che abbia gli stessi requisiti di accreditamento del «locale chirurgico» della «chirurgia a bassa complessità operativa e assistenziale» (BIC) o sia equipaggiato con flusso laminare d'aria in modo da rispettare le caratteristiche ISO5 :2015-3520 particelle /m2di diametro 0,5 micron)

COMMENTO: Le nostre società scientifiche indicano modalità diverse e contrastanti. In alcuni casi (SOI) si richiede sala operatoria, in altri (AIMO) massima libertà, in AIFA stesso setting delle cataratte. La giunta regionale della Lombardia introduce la possibilità di fare le iniezioni con il flusso laminare.

8- valutati i dati attuali sulla sicurezza in quali ambienti faresti le intravitreali?

Circa il 70% degli intervistati preferisce una sala dedicata con flussi laminari, il 20% sala operatoria e il 10% in ambulatorio.

9- quali sono i tempi di attesa per le IVT.? Nell'80% < a 1 mese ma nel 20% superiore a un mese



10- riesci a osservare i tempi corretti per le procedure post ivt (visite e OCT)

Nel 75% la risposta era positiva, nel 25% era negativa

11- quali sono le problematiche che hai nel tuo reparto (FIG.3)?

- a-mancanza di sala dedicata (28%)
- b-mancanza di risorse mediche (52%)
- c-mancanza di ortottisti (33%)
- d-tecnologia insufficiente o inadeguata (13%)
- e-nessun problema (15%)

#### CONCLUSIONI.

Sono ormai quasi 20 anni che le terapie intravitreali sono state introdotte nella pratica terapeutica di molte patologie oculari ed ancora le norme procedurali non sono chiare. Le annose vicissitudini sul bevacizumab, che come sappiamo non è un farmaco che sulla scheda tecnica viene indicato come non suscettibile di trattamento intraoculare, negli ultimi anni ne hanno legittimato l'uso anche se è un farmaco off-label, dal momento che consente un importante risparmio economico. Anzi viene imposto come trattamento di prima scelta, togliendo di fatto all'oculista la possibilità di scegliere la terapia più consona.

Il setting chirurgico è la chiave di volta per consentire una maggiore rapidità della cura, la snellezza della procedura e la sicurezza della stessa. Attualmente le norme consigliano la sala operatoria standard dove vengono fatte le cataratte, ed ancora non è ben chiaro il rischio medico legale nel caso si utilizzino procedure diverse. È un fatto che siamo penso gli unici al mondo a utilizzare questa metodica e così pure i flussi laminari e che peraltro hanno un elevato costo. Infine abbiamo studi che riferiscano come le endoftalmiiti post chirurgiche dopo IVT siano praticamente equiparabili nei pazienti operati in sala operatoria, in sala dedicata con i flussi, o in ambulatorio.

La maggioranza delle risposte dei primari in questo sondaggio dell'ANPOOC ci dicono che è auspicabile, chiarezza, snellezza, rapidità, risorse e tecnologia.





In pratica un rapido cambio di rotta rispetto al presente, ottenibile prendendo atto di questa survey che rispecchia la realtà dei fatti, e portando presso la classe politica le nostre richieste ed esigenze.

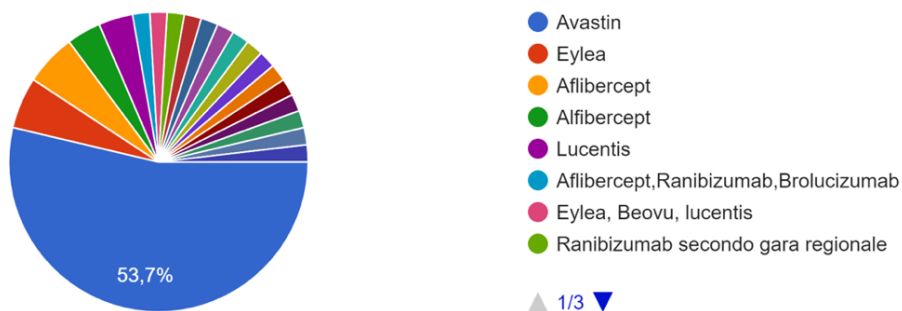
Speriamo che gli incontri di questi mesi e quelli futuri possano portarci verso un futuro più roseo, in grado di sveltire le procedure e diminuire le attese, sempre nel rispetto della massima sicurezza del paziente.

*Il Vice Presidente ANPOOc*

*Alfredo Pece*

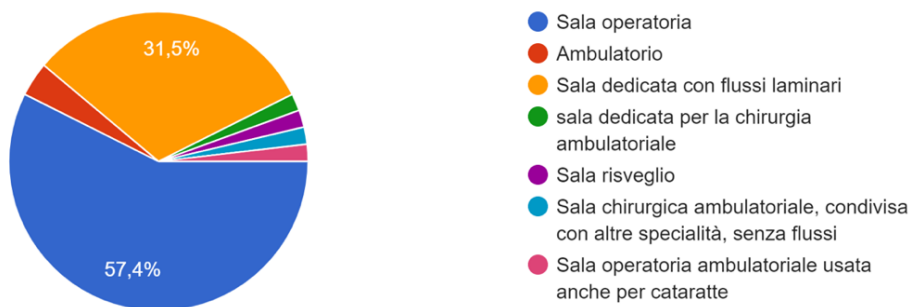
### Nei pazienti naive nella DMS quale farmaco utilizza all'inizio?

54 risposte



### Le IVT vengono effettuate nella stessa sala delle cataratte o in sala dedicata?

54 risposte



### Quali sono le problematiche che hai?

54 risposte

