



REPUBBLICA ITALIANA
REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE

Approvazione del documento "Procedura per il frazionamento e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) ad uso intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD) e della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico ai sensi della legge 648/96".

Individuazione dei Centri per l'impiego a carico del SSN dei farmaci destinati alla cura delle maculopatie.

L'Assessore

- Visto** lo Statuto della Regione Siciliana;
- Vista** la legge n. 833/78;
- Vista** la Legge Reg.le n. 6/81;
- Visto** il D.Lvo n.502/92 riguardante il riordino della disciplina della materia sanitaria a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992 n.421;
- Vista** la legge n. 79 del 16.05.2014 che prevede l'inserimento di farmaci *off label* nell'elenco di cui alla legge n. 648/16, con erogazione a carico del Sistema Sanitario Nazionale, anche in presenza di alternative terapeutiche già autorizzate, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica, nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza;
- Vista** la Determina AIFA n. 622 DG/2014, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 147 del 27.06.2014, con la quale il p.a. bevacizumab (s.m. Avastin®) è stato inserito nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge n. 648/96 per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età, con prescrizione da parte di Centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;
- Vista** la Determina AIFA n. DG 799/2017, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 114 del 18.05.2017 con la quale, a parziale modifica della la determina n. 79/2015, è stato previsto che: *il riconfezionamento del p.a. bevacizumab per il suo uso nel trattamento della degenerazione maculare correlata all'età, ai sensi della legge n.648/96, possa avvenire anche ad opera delle farmacie aperte al pubblico;*
- Vista** la Determina AIFA n. 611 dell'11.04.2018, pubblicata sulla G.U. n. 89 del 17/04/2018, relativa all'inserimento del p.a. bevacizumab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge n.648/96, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

- Viste** le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale Italiana – XII edizione;
- Viste** le linee guida della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera inerenti la preparazione di siringhe di bevacizumab intravitreale, pubblicate in data 20.09.2014;
- Visto** il documento recante “*Procedura per il frazionamento e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) ad uso intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare correlata all’età (AMD) e della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico ai sensi della legge 648/96*” proposto dal Gruppo di Lavoro per la sicurezza nelle UFA, di supporto tecnico scientifico all’Assessorato della Salute, ai sensi del DA 586 del 12.04.2018 e s.m.i.;
- Ritenuto** di dover approvare il suddetto documento, al fine di rendere operativa in Regione Sicilia la procedura di frazionamento e trasporto in sicurezza del p.a. bevacizumab ad uso intravitreale;
- Visto** il D.A. n. 1518 del 08.08.2013 e s.m.i. con il quale sono stati individuati, quali Centri per l’impiego dei farmaci destinati alla cura delle maculopatie, quelli che risultavano registrati e abilitati sul portale AIFA;
- Ritenuto** di dover aggiornare il suddetto elenco, riportando unicamente i Centri abilitati all’impiego, a carico del SSN, dei farmaci destinati alla cura delle maculopatie;
- Visto** il D. lgs. n. 33/2013 di riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni;
- Vista** la L.R. 21/2014 e, in particolare, l’art. 68 recante “Norme in materia di trasparenza e di pubblicità dell’attività amministrativa”;

D E C R E T A

- Art. 1)** Viene approvato il documento recante “*Procedura per il frazionamento e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) ad uso intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare correlata all’età (AMD) e della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico ai sensi della legge 648/96*” che diventa parte integrante del presente Decreto (allegato A).
- Art. 2)** La prescrizione, a carico del SSN, di bevacizumab (Avastin®) ai sensi della legge 648/96, nonché degli altri farmaci destinati alla cura delle maculopatie è riservata ai Centri riportati nella tabella allegata al presente Decreto (allegato B). Ai fini della rimborsabilità, i Centri autorizzati sono tenuti a compilare il Registro di Monitoraggio AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa nazionale.
- Art. 3)** I Centri per l’impiego dei medicinali destinati alla cura delle maculopatie, di cui al precedente Art. 2, ai fini del mantenimento dell’autorizzazione alla prescrizione a carico del SSN, sono tenuti ad avviare le procedure previste dal documento di cui all’Art. 1 del presente Decreto o, se impossibilitati, a stipulare specifiche convenzioni con strutture pubbliche o private in grado di effettuare il frazionamento e il trasporto in sicurezza del medicinale, secondo le modalità espressamente riportate nell’allegato A.
- Art. 4)** Ai fini della somministrazione del bevacizumab (Avastin®) ad uso intravitreale, i pazienti, dopo essere stati opportunamente informati in merito alle indicazioni terapeutiche del medicinale e ai rischi potenzialmente connessi al suo impiego, dovranno compilare e firmare il modulo di consenso informato allegato al presente Decreto. Sia il foglio informativo per

il/la paziente, sia il modulo di consenso informato (allegato C) sono parte integrante del presente provvedimento.

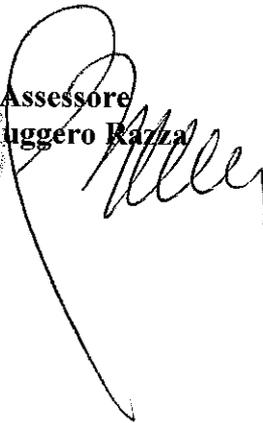
Il presente decreto viene trasmesso alla GURS per la pubblicazione per esteso e al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione *online*.

Palermo li, - 7 APR. 2020

Il Dirigente Generale
Ing. Mario La Rocca



L'Assessore
Avv. Ruggero Rizza



REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 - Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Procedura per il frazionamento e il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) ad uso intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD) e della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico ai sensi della legge 648/96

Premesse

Con la Determina 23 giugno 2014 (GU n. 147 del 27/06/2014), l'Agenzia Italiana del Farmaco ha inserito il medicinale bevacizumab (Avastin®) nell'elenco ex lege 648/96 per l'indicazione terapeutica "*degenerazione maculare correlata all'età (AMD)* con prescrizione limitata a Centri oculistici di alta specializzazione afferenti ad ospedali pubblici e confezionamento da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP).

Successivamente, con la Determina 30 gennaio 2015 (GU n. 38 del 16/02/2015), a parziale modifica della precedente, è stata prevista anche l'inclusione delle strutture private accreditate tra i centri di alta specializzazione individuati dalle Regioni per il trattamento dell'AMD con il suddetto farmaco mentre, con la Determina 28 aprile 2017 (GU 114 del 18/05/2017) è stato stabilito che la manipolazione del medicinale possa essere effettuata anche dalle farmacie aperte al pubblico, in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle NBP della Farmacopea Ufficiale Italiana – XII edizione, secondo le indicazioni specificate nell'allegato tecnico, parte integrante della suddetta determinazione.

Infine, con la Determina 11 aprile 2018 (GU n. 89 del 17/04/2018) l'impiego del medicinale ai sensi della legge 648/96 è stato ampliato anche al "*trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico*" limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40.

Scopo del presente documento è descrivere il processo di frazionamento e confezionamento in monodose del medicinale bevacizumab (Avastin®) per la somministrazione intravitreale in campo sterile da parte delle farmacie ospedaliere dotate di Unità Farmaci Antiblastici (UFA) nonché, eventualmente, delle farmacie aperte al pubblico e dotate dei requisiti necessari, nel rispetto delle NBP della Farmacopea Ufficiale Italiana – XII edizione. I documenti di riferimento utilizzati per la stesura della procedura, oltre alle NBP riportati nella Farmacopea Italiana – XII edizione, sono stati le linee guida sulla preparazione di siringhe di bevacizumab intravitreale della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) nonché in documenti prodotti dalla Regione Emilia Romagna e dalla Regione Lombardia.

Sulla base di quanto di seguito descritto, le Aziende Sanitarie, autorizzate dalla Regione (in seguito a dichiarazione del possesso dei requisiti necessari, nel rispetto delle norme di buona preparazione), dovranno sviluppare una procedura locale per il frazionamento e confezionamento monodose in sicurezza del bevacizumab destinato alla somministrazione intravitreale.

I Centri Prescrittori formalmente individuati dalla Regione, qualora non fossero in condizioni di poter procedere all'allestimento in autonomia del bevacizumab in confezioni monodose, potranno procedere all'acquisto del medicinale da strutture dotate dei requisiti previsti per il frazionamento e il trasporto in sicurezza del medicinale, previa formalizzazione di una specifica convenzione/contratto riportante i seguenti requisiti minimi:

1. modalità di acquisto dei flaconcini monodose di bevacizumab;
2. modalità di conservazione dei flaconcini nella farmacia incaricata dell'allestimento;
3. invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo del bevacizumab ad uso intravitreale;
4. allestimento delle siringhe sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione in attesa di consegna al Centro Prescrittore;
5. modalità di consegna delle siringhe allestite da parte della farmacia ospedaliera/aperta al pubblico incaricata dell'allestimento;
6. declinazione delle responsabilità dell'allestimento galenico e della prescrizione medica.

Le strutture abilitate alla somministrazione del medicinale dovranno predisporre una procedura per la gestione in sicurezza del farmaco in sala operatoria, dal momento della ricezione del prodotto fino alla somministrazione e allo smaltimento dello stesso, garantendo la tracciabilità di tutte le fasi del processo. Il bevacizumab frazionato potrà essere somministrato esclusivamente previa acquisizione del consenso informato da parte del paziente nelle modalità previste dalla L. 219/2017. Il consenso dovrà essere opportunamente archiviato nella documentazione ambulatoriale del paziente, secondo le modalità definite dalla vigente normativa.

Scopo della procedura

Scopo della procedura è descrivere l'attività di frazionamento del principio attivo bevacizumab (s.m. Avastin®) in più dosi per la somministrazione intravitreale in campo sterile, al fine di:

- 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 le condizioni per il trasporto sicuro del farmaco;
- garantire la tracciabilità di tutte le operazioni.

Procedura

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, il frazionamento sterile dei farmaci a somministrazione intravitreale è un processo assimilabile all'allestimento dei preparati magistrali e deve essere effettuata dietro prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle NBP dei Medicinali.

Le operazioni di allestimento delle siringhe monodose del farmaco devono avvenire presso le UFA autorizzate dalla Regione ed in possesso dei requisiti Generali e di processo (D.A. n 586/2018). Tali strutture devono essere caratterizzate da locali e attrezzature idonee, zona filtro e locale di preparazione in depressione, cappa flusso laminare di classe A verticale (cabina biologica di sicurezza) o isolatori, in accordo con la normativa vigente (D.lgs 81/2008 e FU XII ed.).

Il frazionamento del bevacizumab ad uso intravitreale deve essere effettuato con tecnica asettica, con doppio operatore, da parte di personale qualificato e dotato della competenza necessaria in

materia, sotto la supervisione del farmacista, responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione.

Il farmacista conferma la prescrizione medica e genera la lista quali-quantitativa dei prodotti farmaceutici da utilizzare.

In caso di allestimento, frazionamento e consegna del medicinale presso centri oculistici convenzionati, la convenzione dovrà riportare specifiche indicazioni in merito alla responsabilità dell'allestimento e della prescrizione medica.

Materiali

- bevacizumab (Avastin®). Il medicinale si presenta come soluzione ad uso infusionale contenente 25 mg/ml di principio attivo, 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 e 16 ml contenente 400 mg di bevacizumab;
- telino a basso rilascio particellare sterile;
- siringhe luer lock sterili da 1 ml;
- tappi luer lock sterili;
- minispike: dispositivo di sicurezza sterile per il prelievo del farmaco (ago flitro).
- garze sterili;
- buste sterili, da utilizzare per il confezionamento secondario in modo da garantire la sterilità della siringa (confezionamento primario). 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;
- cuffia;
- camice sterile, maschera a conchiglia, guanti sterili monouso per manipolazione di farmaci antiblastici;
- flacone alcol al 70%;
- contenitore rigido per lo smaltimento di aghi, di materiale tagliente e dei residui della lavorazione.

Metodi

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab devono essere effettuate in condizioni asettiche da due operatori (assistente e preparatore). Gli operatori devono preliminarmente eseguire un accurato lavaggio delle mani e indossare gli opportuni Dispositivi di Protezione Individuale (DPI).

L'assistente:

- accende la cabina biologica di sicurezza 15-20 minuti prima dell'inizio dell'attività secondo le istruzioni del fabbricante;
- disinfetta la cabina con panno monouso a basso rilascio di particelle, imbevuto di alcol al 70%, procedendo dall'alto verso il basso, dall'interno verso l'esterno, agendo prima sulle pareti e poi, sostituendo il panno, sul piano di lavoro;
- pone nella cabina il contenitore per aghi e taglienti e un flacone contenente una soluzione di decontaminante (es. alcol a 70% oppure una soluzione di clorexidina al 2% in alcol isopropilico) preventivamente decontaminati con prodotto idoneo e i guanti sterili.

Il preparatore: si posiziona seduto davanti alla cabina, indossa sotto cabina i guanti sterili 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: dopo aver indossato i guanti sterili, passa al preparatore i materiali, nel rispetto della sequenza di seguito descritta, aprendo le confezioni del materiale sterile in modo che il preparatore possa prelevarne il contenuto senza entrare in contatto con l'involucro esterno:

1. telino sterile a basso rilascio particellare;
2. garze sterili;
3. flacone del medicinale decontaminato esternamente;
4. dispositivo di sicurezza per il prelievo del farmaco;
5. siringhe (una per volta con tecnica asettica);
6. tappi luer lock (una per volta con tecnica asettica);
7. buste sterili.

Il preparatore:

- dispone sul piano della cappa il telino, avendo cura di non coprire le griglie presenti ai bordi del piano di lavoro;
- esegue la preparazione nella zona centrale della cappa, tenendo le mani a non meno di 15 cm dall'apertura, muovendo le braccia parallelamente al piano di lavoro ed evitando movimenti rapidi per non creare turbolenze.

Descrizione delle modalità di allestimento del bevacizumab

1. l'assistente trasferisce sotto cappa il farmaco;
2. il preparatore decontamina l'elastomero del flacone di farmaco e lo perfora con il dispositivo di prelievo;
3. l'assistente passa ciascuna siringa all'operatore, una per volta, con tecnica asettica, aprendo la confezione in modo che il preparatore possa prelevarla dallo stantuffo senza toccare l'innesto della stessa;
4. il preparatore collega la siringa al dispositivo per il prelievo e per garantire la somministrazione dei 1,25 mg prescritti, trasferisce dal flacone alla siringa il quantitativo di soluzione di farmaco necessario per leggere sulla tacca della siringa 0,05 ml, verificando l'assenza di bolle di aria che, in caso fossero presenti, devono essere eliminate; le quantità da prelevare potranno essere condivise con gli oculisti;
5. al termine di questa operazione, il preparatore scollega la siringa dal dispositivo di prelievo;
6. l'assistente passa il tappo luer lock, uno per volta, con tecnica asettica, aprendo la confezione in modo che preparatore possa prelevarlo dal lato esterno;
7. il preparatore chiude la siringa con il tappo luer lock, verifica il contenuto (assenza di bolle e volume corretto) e la dispone su una garza sterile;
8. alla fine della preparazione delle siringhe, l'assistente apre, in prossimità del flusso della cappa, la busta contenente la busta sterile;
9. il preparatore inserisce ciascuna siringa all'interno di una busta sterile, la chiude e la passa all'assistente che completa il confezionamento;
10. l'assistente controlla la correttezza del volume (che corrisponde al dosaggio prescritto), completa il confezionamento e l'integrità dello stesso (doppio controllo), segna l'orario di fine preparazione sull'etichetta e appone quest'ultima sulla parte trasparente di ciascuna busta esterna media (in modo da permetter l'ispezione visiva) e la inserisce in una busta grande non sterile che verrà sigillata dopo il controllo esterno.

Il preparatore e l'assistente sono entrambi responsabili del controllo del dosaggio e del farmaco utilizzato e del rispetto della procedura di allestimento. Il farmacista è responsabile dell'intero processo.

Controlli di qualità

A garanzia del rispetto delle NBP dei Medicinali (F.U. XII ed.) e, data la criticità dell'allestimento di farmaci sterili destinati all'uso intravitale, è necessario effettuare i seguenti controlli di qualità, che devono essere eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa sotto la responsabilità del farmacista.

Controlli preliminari e contestuali all'allestimento

- controllo e la conferma della prescrizione da parte del farmacista;
- controllo della documentazione predisposta da parte del farmacista (etichette, foglio di lavoro, eventuale documento di accompagnamento della terapia);
- controllo, da parte dell'assistente, del materiale necessario all'allestimento: corretto stato di conservazione, corrispondenza dei farmaci e dispositivi medici;
- durante l'allestimento, verifiche da parte del preparatore sotto cappa di quanto descritto nel foglio di lavoro, dell'aspetto del preparato.

Controlli su prodotto finito

Controlli da parte del preparatore

- controllo nella siringa: controllo visivo del volume prelevato, dell'aspetto e dell'assenza di particelle visibili ad occhio nudo;
- controllo dell'integrità e della tenuta del confezionamento (siringa e prima busta);
- controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati.

Controlli da parte dell'assistente

- controllo della correttezza dei dati del paziente e della corrispondenza della etichetta;
- controllo del confezionamento finale.

Ogni etichetta deve riportare i seguenti dati:

- Nome del reparto prescrittore e del medico prescrittore;
- Nome, cognome e data di nascita del paziente (in alternativa il Codice Fiscale);
- Nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia;
- Numero di preparazione;
- Data e ora di preparazione;
- Principio attivo (p.a.);
- Quantità di p.a. espressa in mg;
- Quantità di p.a. espressa in ml;
- Volume finale;
- Validità del preparato;
- Istruzioni e precauzioni per il corretto uso e conservazione;
- Modalità di somministrazione;

Controlli di sterilità su prodotto finito

Nel rispetto delle linee guida EMA e delle NBP della FU XII ed., al fine di garantire la tenuta di sterilità dei preparati obbligatoriamente sterili, qualora questi vengano somministrati entro i limiti temporali definiti, non è richiesto il saggio di sterilità sul prodotto finito, purché venga eseguita una

convalida del processo di allestimento (vedere paragrafo “Validità del preparato di bevacizumab per uso intravitreale”).

Al fine di garantire la sterilità dei prodotti allestiti, le preparazioni devono essere effettuate in ambienti dedicati, con strutture appropriate e da parte di personale qualificato. Inoltre, è necessario procedere al monitoraggio microbiologico ambientale, effettuare le corrette procedure di pulizia e disinfezione e utilizzare una tecnica di ripartizione asettica adeguata.

Controllo di processo e convalida della tecnica di ripartizione asettica impiegata

Data la criticità di ripartizione asettica è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzino idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto. Secondo quanto previsto dalle NBP della Farmacopea Ufficiale Italia, questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione asettica e includere tutte le fasi critiche. Il metodo di convalida sarà descritto specificatamente nelle procedure locali.

Controlli degli ambienti, delle attrezzature e del personale

Nel rispetto della normativa vigente, devono essere previsti:

- saggi microbiologici periodici sull’ambiente, sulle cabine e sui guanti dell’operatore, stabiliti in un apposito piano di campionamento commisurato agli ambienti e al loro utilizzo;
- adeguata manutenzione dell’impianto di condizionamento con pulizia, controlli e sostituzione dei filtri, stabilita in un apposito piano di manutenzione programmata;
- adeguata manutenzione delle apparecchiature, cappe, frigoriferi e pass-box, stabilita in un apposito piano di manutenzione programmata.

Trasporto della terapia

La corretta conservazione durante la fase di trasporto e consegna delle terapie allestite dalle UFA alle Unità Operative richiedenti è un requisito fondamentale per garantire la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti nonché la qualità delle terapie stesse. Le attività di trasporto possono coinvolgere il personale afferente alle ditte di trasporto in caso di servizi esternalizzati, il personale delle Unità Operative riceventi e il personale della farmacia.

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.

A seconda della struttura dei singoli Ospedali il trasporto può essere:

- **interno intra-murale**: se avviene all’interno della stessa struttura murale in cui si trovano le UFA;
- **esterno**: se il trasporto avviene verso un’altra struttura murale o altra sede rispetto alle UFA.

Nel caso in cui il servizio di trasporto venga affidato ad una ditta di servizio esterna, devono essere presi accordi formali con i responsabili della ditta, che devono garantire le corrette condizioni di trasporto utilizzando ad esempio furgoni coibentati e refrigerati, dotati di sistemi che consentano di tracciare la temperatura durante tutto il percorso, con la possibilità di stampare report per documentare tale evidenza. Secondo gli accordi, per adempiere alle richieste di cui sopra, la ditta responsabile del trasporto esterno deve inoltre utilizzare contenitori per il trasporto idonei, refrigeranti e certificati.

Mezzi e Attrezzature per il Trasporto

Le modalità di trasporto devono essere così strutturate:

- **trasporto interno:** i prodotti finiti allestiti dalle UFA sono inseriti in un contenitore rigido e trasparente idoneo al trasporto di farmaci antineoplastici; devono essere garantiti il mantenimento e la tracciabilità della temperatura controllata (2-8 °C) per brevi distanze;
- **trasporto esterno:** i prodotti finiti allestiti dalle UFA sono inseriti in un contenitore rigido e trasparente idoneo al trasporto di farmaci antineoplastici; devono essere garantiti il mantenimento e la tracciabilità della temperatura controllata (2-8 °C). Il trasporto deve avvenire utilizzando un furgone coibentato dotato di sistemi di controllo della temperatura preferenzialmente con evidenza documentale della effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto.

Fasi del Trasporto

Il trasporto delle terapie contenenti farmaci oncologici allestite presso le UFA prevede le seguenti fasi:

- **richiesta/attivazione del trasporto:** avviene in funzione delle procedure in uso presso le singole Aziende sanitarie;
- **preparazione dei contenitori:** l'operatore pone le terapie nei contenitori coibentati per trasporto a temperatura controllata tra 2-8 °C, allegando la bolla di consegna in cui sono riportate tutte le terapie trasportate;
- **consegna/prelievo dei contenitori:** l'operatore consegna i contenitori e la bolla di consegna al trasportatore. Il trasportatore firma la presa in carico delle terapie, riportando data e orario nelle bolle;
- **trasporto dei contenitori:** il trasporto deve avvenire mantenendo le condizioni di temperatura controllata con relativa evidenza documentale;
- **consegna/ritiro dei contenitori:** L'operatore che riceve le terapie provvede a verificare la corrispondenza delle terapie ricevute con quelle elencate sulla bolla di consegna e a controllare la temperatura di trasporto delle terapie (report registrazione temperature allegato alla bolla, o altra evidenza documentale).

Formazione

Tutto il personale coinvolto a qualsiasi titolo nella preparazione deve essere sottoposto a formazione periodica relativamente alla procedura di allestimento. Il personale di nuovo inserimento, prima di essere abilitato alla preparazione in autonomia, deve essere adeguatamente formato, affiancato da personale esperto e supervisionato dallo stesso

Tracciabilità della preparazione alla consegna

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica;
- foglio di lavoro della preparazione;
- lista di prelievo o descrizione del farmaco utilizzato con lotto e scadenza;
- firma del farmacista che ha controllato e convalidato la richiesta;
- firma del primo operatore addetto alla preparazione;
- firma del secondo operatore assistente alla preparazione;
- firma dell'operatore addetto al confezionamento (se diverso dal secondo operatore);
- registrazione delle preparazioni (informatizzata o cartacea): devono essere tracciabili le informazioni inerenti il preparato eseguito. Ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo o numero di preparazione e dalla data di preparazione che permettano di risalire ai dati sopra individuati;
- data di scadenza delle buste sterili;

- etichette: ogni preparazione deve essere corredata da etichette che devono riportare le informazioni previste documenti di trasporto e di consegna.

Archiviazione

La documentazione prevista, relativa alle attività descritte e ai risultati dei controlli effettuati, deve essere opportunamente archiviata, secondo le specifiche previste per garantire controlli e tracciabilità.

Monitoraggio

La presente procedura sarà sottoposta a revisione periodica o qualora si renda necessaria una variazione in aderenza alla vigente legislazione.

Validità del preparato di bevacizumab per uso intravitreale

Le caratteristiche di stabilità delle preparazioni di bevacizumab in oggetto, sono tali da imporre una somministrazione tempestiva delle dosi frazionate. Tale somministrazione deve avvenire in un arco di tempo molto limitato e comunque nel rispetto di quanto indicato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto, ovvero entro 24 ore, conservando le dosi frazionate di farmaco a 2°-8°C e al riparo dalla luce. Eventuali estensioni della validità vengono effettuate sotto la responsabilità del farmacista e devono essere supportate da specifici studi di sterilità 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.

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 - Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

Centri per l'impiego, a carico del SSN, dei farmaci destinati alla cura delle maculopatie (UU.OO. di oculistica e oftalmologia delle seguenti Aziende Sanitarie)

Azienda Sanitaria
A.O. Cannizzaro di Catania
A.O. Papardo di Messina
A.O.O.R. Villa Sofia Cervello di Palermo
A.O.U. Policlinico – Vittorio Emanuele di Catania
A.O.U. Policlinico G. Martino di Messina
A.O.U. Policlinico P. Giaccone di Palermo
ARNAS Civico Di Cristina – Benefratelli di Palermo
ARNAS Garibaldi di Catania
ASP Agrigento – P.O. Giovanni Paolo II di Sciacca
ASP Agrigento – P.O. S. Giovanni di Dio
ASP Caltanissetta – P.O. S. Elia
ASP Catania – P.O. Gravina di Caltagirone
ASP Catania – P.O. S. Marta e S. Venera di Acireale
ASP Enna – P.O. Umberto I
ASP Messina – P.O. Barone Romeo di Patti
ASP Messina – P.O. Fogliani di Milazzo
ASP Ragusa – P.O. di Vittoria
ASP Ragusa – P.O. Maggiore di Modica
ASP Ragusa – P.O. Ospedale Civile M. Paternò Arezzo
ASP Siracusa – P.O. di Avola
ASP Siracusa – P.O. Umberto I
ASP Trapani – P.O. S. Antonio Abate
ASP Trapani – P.O. V. Emanuele II di Castelvetrano

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 - Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Foglio informativo per il/la paziente

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

DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (DMLE); tale patologia è causata da una alterazione della parte centrale della retina (il tessuto nervoso dell'occhio che funziona come la pellicola di una macchina fotografica per la cattura delle immagini) chiamata "*macula*". La macula è responsabile della visione centrale fine, necessaria per la guida dei veicoli, la lettura di caratteri piccoli, il riconoscimento dei volti, la visione dei colori, ecc. Esistono due tipi di degenerazione maculare: quella "*secca*" e quella "*umida*". Nella forma umida di DMLE, si sviluppano vasi anomali nella parte posteriore dell'occhio che tendono ad essere molto fragili e talvolta perdono sangue o liquido, causando il sollevamento della macula dalla sua posizione normale e determinando visione confusa e distorta.

EDEMA MACULARE DIABETICO (EMD); tale patologia, rappresenta una delle complicanze del Diabete Mellito, in particolare di tipo II, ed è causata da una alterazione della parte centrale della retina (il tessuto nervoso dell'occhio che funziona come la pellicola di una macchina fotografica per la cattura delle immagini) chiamata "*macula*". La macula è responsabile della visione centrale fine, necessaria per la guida dei veicoli, la lettura di caratteri piccoli, il riconoscimento dei volti, la visione dei colori, ecc. L'EMD è caratterizzato da un accumulo di liquidi (edema) nella macula che si verifica nei pazienti diabetici.

Per entrambe le patologie il danno maculare si sviluppa rapidamente e, senza un trattamento adeguato, la perdita della visione può essere grave e rapida.

Lo scopo della terapia è il riassorbimento dei liquidi che si formano con conseguente miglioramento dell'acuità visiva e prevenzione di ulteriore perdita visiva.

Per trattare queste malattie sono attualmente disponibili vari trattamenti.

Per la DMLE sono disponibili:

- aflibercept (nome commerciale Eylea®);
- bevacizumab (nome commerciale Avastin®), 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;
- pegaptanib (nome commerciale Macugen®);
- ranibizumab (nome commerciale Lucentis®).
- terapia fotodinamica con verteporfina 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 l'EMD sono disponibili:

- aflibercept (Eylea®);
- bevacizumab (Avastin®), il farmaco che le proponiamo di utilizzare;
- ranibizumab (Lucentis®);
- fotocoagulazione laser, che consente di rallentare la progressione della malattia con scarso miglioramento della visione;
- glucocorticoidi (cortisone somministrato per via intravitreale) che, come i farmaci anti-VEGF, sono in grado di migliorare la visione principalmente attraverso una riduzione dell'edema.

In particolare, questi farmaci, e anche l'Avastin® che Le proponiamo, agendo sul fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), che gioca un ruolo importante nello sviluppo di nuovi vasi e nell'aumentata permeabilità vascolare causa di edema e di accumulo di liquidi, hanno dimostrato di essere in grado di controllare la malattia o almeno di rallentarne la progressione.

Mentre Eylea®, Macugen® e Lucentis® sono stati approvati dagli organismi internazionali preposti all'introduzione in commercio dei farmaci (registrazione) per curare la DMLE e l'EMD, al momento l'Avastin® non è stato registrato per l'uso oculistico pur disponendo di abbondanti dati scientifici che ne dimostrano l'efficacia. La ditta produttrice ne ha richiesto l'approvazione solo per curare i tumori del colon-retto, polmone e mammella dove il farmaco viene usato per via endovenosa a dosi nettamente più alte.

Perché le proponiamo di effettuare il trattamento con Avastin (bevacizumab)

Anche se Avastin non è stato registrato per l'uso oculistico, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ne ha consentito l'utilizzo per il trattamento della DMLE e dell'EMD (in questo caso limitatamente ai pazienti con acuità visiva non particolarmente compromessa) rispettivamente nel giugno 2014 e nell'aprile 2018, attraverso il suo inserimento negli elenchi predisposti secondo la legge n. 648/96 (che consente l'utilizzo a carico del SSN di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento di una determinata patologia, ma che in Italia non sono stati registrati dalla ditta produttrice per quella indicazione terapeutica) rispettivamente e 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.

Tale decisione deriva dal fatto che un crescente numero di oculisti nel mondo sta impiegando Avastin® nel trattamento della DMLE e dell'EMD sulla base dei risultati di numerosi studi clinici indipendenti in cui tale farmaco è stato confrontato:

- con Lucentis® (ranibizumab) nel trattamento di pazienti affetti da DMLE;
- con Eylea® (aflibercept) e Lucentis® (ranibizumab) nel trattamento di pazienti affetti da EMD.

In questi studi i farmaci sono stati confrontati sia per quanto riguarda gli effetti sulla vista sia per quanto riguarda la comparsa di effetti tossici in seguito al loro impiego. In base ai risultati non sono emerse reali differenze fra i due farmaci né per quanto riguarda l'efficacia, né per quanto riguarda la sicurezza. Il grande vantaggio che presenta Avastin® rispetto agli altri farmaci attualmente disponibili è il suo basso costo che, a parità di efficacia, consente di trattare più pazienti e di fare un

maggior numero di trattamenti allo stesso paziente. Per tutti i farmaci vale la regola generale che la risposta presenta una variabilità da paziente a paziente e quindi, è possibile che nell'impiego clinico un farmaco non produca gli stessi risultati in tutti i pazienti. In particolare, potrebbe non esservi, nel singolo paziente, il recupero della vista persa e talvolta casi la perdita visiva potrebbe progredire. In tal caso si dovrà provare un altro farmaco.

Come avverrà il trattamento con Avastin

Innanzitutto, la modalità di somministrazione è uguale per tutti i 4 farmaci. Verrà programmata una iniezione endovitreali 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). L'iniezione sarà effettuata in ambiente chirurgico sterile per evitare il rischio di infezioni, e Lei starà in posizione sdraiata. Non sentirà alcun dolore perché sarà somministrata una 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 Avastin® 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 gli effetti collaterali di Avastin e le possibili complicanze del trattamento

Le complicanze in generale

Anche questo 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. 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 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 farmaco 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 o pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita all'oculista curante.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) che si sono osservate nei pazienti affetti da tumore in seguito alla somministrazione di Avastin

Quando Avastin viene somministrato ai 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 rispetto 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 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.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) che si sono osservate nei pazienti in seguito alla somministrazione endovitrea di Avastin®

Secondo la maggior parte dei ricercatori il rischio che le complicanze sopra riportate possano verificarsi ai dosaggi di Avastin® previsti per la somministrazione intravitrea 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 Avastin® nel trattamento della DMLE, i casi di eventi trombo embolici arteriosi (infarti ed ictus) si sono verificati nel 2-3% dei pazienti trattati e senza alcuna differenza fra chi aveva ricevuto l'iniezione di Avastin® e chi aveva ricevuto l'iniezione di Lucentis®. 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 Avastin® e Lucentis®. 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 dell'Avastin® nel trattamento della EMD non sono emerse differenze tra Avastin e gli altri 2 farmaci anti-VEGF (Eylea® e Lucentis®) rispetto alla comparsa di eventi avversi gravi, ospedalizzazione, morte o eventi cardiovascolari maggiori. Si può quindi affermare che non vi sono differenze tra Avastin® 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 endovitrea di Avastin®

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 intravitrea sono comuni a tutti i farmaci per la DMLE/EMD. L'elenco successivo ne indica le principali.

- **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 retro bulbare;
 - danno ai muscoli dell'occhio.

- **Complicanze intraoperatorie:**
 - lacerazione e/o emorragia della congiuntiva;
 - lesione del cristallino;
 - emorragia vitrea 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 mosche volanti);
- ptosi (abbassamento della palpebra superiore);
- atrofia del nervo ottico;
- glaucoma.

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

Per quanto riguarda Avastin® dai dati disponibili non sono stati osservati un numero superiore di complicanze rispetto agli altri farmaci.

Chi contattare per ulteriori informazioni

Struttura /Reparto _____

Prof./Dr. _____

Telefono: _____

Consenso informato per il/la paziente

Io sottoscritto _____ Nato/a a _____ il / / _____

Residente in _____ Città _____ Tel. _____

DICHIARO

- di aver ricevuto dal Prof./Dr. _____ tutte le informazioni relative alla somministrazione intravitreale di Avastin;
- di aver ricevuto, letto e capito il “foglio informativo per la/il paziente” e di aver ricevuto anche a voce tutte le informazioni necessarie per consentirmi di scegliere liberamente;
- di aver avuto la possibilità di fare domande e di aver ricevuto risposte chiare, complete e soddisfacenti;
- di essere stato informato sui possibili rischi (eventi avversi, complicanze);
- per qualsiasi problema, informazione o domanda potrò rivolgermi al Prof./Dr. _____.

Esprimo il consenso, alla somministrazione intravitreale di Avastin

Acconsento a che la mia cartella clinica ed i miei dati, relativi alla somministrazione, possano essere visionati dal personale qualificato delle Autorità Sanitarie in conformità dal decreto legislativo 196/2003;

Firma del paziente _____

Data / / _____

Nome e cognome di chi ha raccolto il consenso _____

Firma di chi ha raccolto il consenso _____ Data / / _____

Nome e cognome del Testimone Imparziale _____

Firma del Testimone Imparziale* _____ Data / / _____

*D.M. 15.07.1997 (paragrafo 4.8.9): se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

- il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati a lui e ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto;
- il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio;
- il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.