

REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE
DIPARTIMENTO REGIONALE PER LA PIANIFICAZIONE STRATEGICA
IL DIRIGENTE GENERALE

Approvazione della convenzione relativa al progetto di farmacovigilanza “Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell’uso intravitale dei farmaci anti-VEGF tramite *network* di dati clinici ed amministrativi” e impegno delle somme per il relativo finanziamento.

Visto lo Statuto della Regione;

Vista la legge n. 833/78;

Visto il D.P. Regionale 28/02/1979, n. 70, che approva il testo unico delle leggi sull’ordinamento del governo e dell’amministrazione della Regione Siciliana;

Vista la legge regionale n. 6/81;

Vista la legge 29 dicembre 1987, n. 531, recante “Disposizioni urgenti in materia sanitaria”;

Visti i decreti legislativi 29/05/1991, n. 178 e 30/12/1992, n. 541;

Visti i decreti legislativi n. 502/92, n. 517/93 e n. 229/99;

Vista la legge regionale n. 30/93;

Vista la legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni ed, in particolare, il comma 14 dell’art. 36 che prevede, per le iniziative di farmacovigilanza, di informazione degli operatori, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, lo stanziamento, a decorrere dall’anno 1999, nello stato di previsione del Ministero della salute, di una somma pari ad euro 51.645.689,90 su base nazionale da utilizzarsi per il 50% dalle regioni e province autonome;

Visto il D.M. 21/11/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 279 dell’01/12/2003, recante “Istituzione dell’elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e successive modificazioni ai sensi del decreto legislativo n. 95/2003”;

Visto il Decreto Legislativo 24/04/2006, n. 219 e successive modifiche ed integrazioni pubblicato nella G.U.R.I. n. 142 del 21/06/2006, recante “ Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE;

A handwritten signature in the bottom right corner of the page.

- Vista** la Legge 27/12/2006, n. 296, ed in particolare l'art. 1, comma 819, che prevede la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della Legge 27/12/97, n. 449;
- Visto** l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, Rep. Atti n. Atti n. 138/CSR del 26 settembre 2013, stipulato ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, su proposta del Ministero della Salute, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 per gli anni 2010-2011;
- Vista** la Convenzione stipulata tra l'AIFA e la Regione Siciliana, approvata con D.D.G. n. 2247 del 11 dicembre 2015, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto multiregionale "Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi", della durata di tre anni, per un importo pari ad € 260.000,00 (duecentosessantamila/00);
- Considerato** che l'articolo 2 del suddetto D.D.G. 2247/15 prevede che l'impegno degli oneri di spesa relativi ai progetti è subordinato alla stipula di apposite convenzioni con gli enti cui è stato riconosciuto il progetto;
- Vista** la legge regionale del 17.03.2016, n. 4, con la quale è stato approvato il Bilancio della Regione Siciliana per l'esercizio finanziario 2016;
- Vista** la Convenzione stipulata tra la Regione Sicilia e l'A.O.U.P. "G.Martino" di Messina per la realizzazione del Progetto "Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi";
- Considerato** che la responsabilità tecnico-scientifica del citato progetto è affidata al Dr. Gianluca Trifirò, Ricercatore di Farmacologia e Farmacologo Clinico presso l'A.O.U.P. "G.Martino" di Messina;
- Ritenuto** di dover approvare la citata Convenzione che costituisce parte integrante del presente decreto;
- Ritenuto** di dover assegnare l'importo di € 260.000,00 (duecentosessantamila/00) all'A.O.U.P. "G.Martino" di Messina che, attraverso il Responsabile del Progetto, avrà cura di coordinare a livello regionale e multiregionale l'attività progettuale sia dal punto di vista tecnico-sanitario che amministrativo;
- Ritenuto** che la spesa necessaria per finanziare il suddetto progetto può gravare sui fondi ex articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, e quindi sull'apposito capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;
- Ritenuto** di dover impegnare la somma occorrente per la realizzazione del progetto, sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica per un ammontare complessivo pari a € 260.000,00 (duecentosessantamila/00);
- 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";

DECRETA

- Art. 1)** Per le motivazioni di cui in premessa è approvata la convenzione sottoscritta tra la Regione Sicilia e l'A.O.U.P. "G.Martino" di Messina per la realizzazione del Progetto "Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi", che diventa parte integrante del presente decreto;
- Art. 2)** Per la realizzazione del progetto di cui all'art. 1 è contestualmente impegnata la somma di € 260.000,00 (duecentosessantamila/00) sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;
- Art. 3)** Con successivo provvedimento, verrà disposta la liquidazione ed il pagamento dell'80% della somma impegnata di cui all'articolo 2, ai sensi dell'art. 6 - comma 3 - della Convenzione, mediante mandato sul conto della Tesoreria Unica Regionale in favore dell'A.O.U.P. "G.Martino" di Messina; il restante 20% verrà liquidato solo previa rendicontazione delle spese sostenute, a conclusione del Progetto.

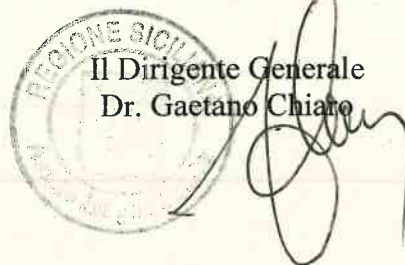
Il presente Decreto verrà inviato alla Ragioneria Centrale Sanità, sarà trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute e verrà pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana e ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione.

Palermo 06 GIU. 2016

Il Responsabile dell'U.O. 7.2
Dr.ssa Claudia La Cava

Il Responsabile del Servizio
Dr. Antonio Lo Presti

Il Dirigente Generale
Dr. Gaetano Chiaro



REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO PER LA SALUTE



CONVENZIONE TRA IL DIPARTIMENTO REGIONALE PER LA PIANIFICAZIONE

STRATEGICA E L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO

"G. MARTINO" DI MESSINA IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA

A norma dell'art. 1, comma 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296.

CONVENZIONE

tra

il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, con sede in Palermo, Piazza Ottavio Ziino, nella persona del Dr. Gaetano Chiaro nato a Palermo il 19/05/1960 e, per la carica, legale rappresentante del suddetto Dipartimento ed ivi domiciliato

e

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina, Via Consolare Valeria, 1, nella persona del DOTT. MARCO RESTUCCIA nato a TADMINA (ME) il 04/05/1963 e, per la carica, legale rappresentante dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"


VISTO

- lo Statuto della Regione;
- la legge n. 833/78;
- il D.P. Regionale 28/02/1979, n. 70, che approva il testo unico delle leggi sull'ordinamento del governo e dell'amministrazione della Regione Siciliana;
- la legge regionale n. 6/81;
- la legge 29 dicembre 1987, n. 531, recante "Disposizioni urgenti in materia sanitaria";
- i decreti legislativi 29/05/1991, n. 178 e 30/12/1992, n. 541;

DELIBERA del Direttore Generale

n. 186 del 11.02.2016

IL RESPONSABILE

- 
- i decreti legislativi n. 502/92, n. 517/93 e n. 229/99;
 - la legge regionale n. 30/93;
 - la legge 6 febbraio 1996, n. 52, recante "Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alla CEE";
 - la legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni ed, in particolare, il comma 14 dell'art.36 che prevede, per le iniziative di farmacovigilanza, di informazione degli operatori, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, lo stanziamento, a decorrere dall'anno 1999, nello stato di previsione del Ministero della salute, di una somma pari ad euro 51.645.689,90 su base nazionale da utilizzarsi per il 50% dalle regioni e province autonome;
 - il decreto legislativo 08/04/2003, n. 95, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 101 del 03/05/2003, recante "Attuazione della direttiva n. 200/38/ CE relativa alle specialità medicinali";
 - il D.M. 21/11/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 279 dell'01/12/2003, recante "Istituzione dell'elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e successive modificazioni ai sensi del decreto legislativo n. 95/2003";
 - il Decreto Legislativo 24/04/2006, n. 219 e successive modifiche ed integrazioni pubblicato nella G.U.R.I. n. 142 del 21/06/2006, recante " Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE;
 - il D.A. n. 1327 del 18 luglio 2011 con il quale è stata approvata la Rete Regionale di Farmacovigilanza;
 - la Convenzione stipulata tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la Regione Siciliana , approvata con D.D.G. n. 2247/15, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto multi-regionale di farmacovigilanza dal titolo "*Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi*" proposto dalla Regione Sicilia come capofila;
 - considerato che l'art. 2 prevede che l'impegno degli oneri di spesa relativi ai progetti è subordinato alla stipula di apposite convenzioni da stipulare con gli enti cui è stato riconosciuto il progetto;
 - considerato che il Responsabile tecnico-scientifico del "Progetto" nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina è il Dr. Gianluca Trifirò e che l'importo complessivo del progetto ammonta ad € 260.000,00 (Euro duecentosessantamila/00);
 - ritenuto pertanto di dover trasferire il citato importo all'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" che avrà cura di coordinare l'attività progettuale sia dal punto di

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

2

IL RESPONSABILE



vista tecnico-sanitario che amministrativo;

Ritenuto che la spesa necessaria per finanziare il suddetto progetto può gravare sui fondi ex articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997 n. 449 e quindi sull'apposito capitolo 413359 del Bilancio Regionale - Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Tutto ciò visto e premesso, tra le parti come sopra rappresentate
si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Premesse

L'epigrafe, le premesse e l'allegato sono parte integrante ed essenziale della presente Convenzione. Per quanto in esse non espressamente previsto, si applicano le disposizioni del Codice Civile e delle vigenti norme di legge e regolamentari vigenti in materia.

Art. 2

Oggetto del contratto

1. Ai fini di attuare le linee di indirizzo sancite dal Ministero della Salute, approvate dalla Conferenza Stato - Regioni e per il raggiungimento degli scopi indicati in premessa, attraverso la presente Convenzione si realizzano le attività relative al "*Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi*" che costituisce parte integrante della presente convenzione.
2. Le linee operative, gli obiettivi e la tempistica delle diverse attività sono meglio descritte nell'allegato alla presente Convenzione.

Art. 3

Durata

La Convenzione, non tacitamente rinnovabile, si riferisce al progetto allegato la cui efficacia è subordinata alla registrazione ed al conseguente impegno delle somme da parte della Ragioneria Centrale della Sanità. La durata del progetto è di tre anni.

Art. 4

Obblighi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"

1. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" si impegna allo svolgimento delle attività oggetto della presente Convenzione.

DELIBERA del Direttore Generale
n. 184 del 11-02-2016
IL RESPONSABILE

2. Entro sei mesi dalla stipula della presente convenzione e, successivamente, entro e non oltre 60 giorni dalla data di ultimazione del progetto, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" provvederà a trasmettere al Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica un rapporto sulle attività svolte, che contenga l'indicazione dei risultati conseguiti e dei costi effettivamente sostenuti.

Art. 5

Monitoraggio

1. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" individua quale Responsabile tecnico-scientifico delle attività progettuali, di cui al precedente art. 2, il Dr. Gianluca Trifirò, che garantirà il collegamento operativo con il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica nel rispetto degli indirizzi e delle indicazioni da questo fornite e secondo quanto definito nell'allegato tecnico.
2. Il Responsabile tecnico-scientifico provvederà, altresì, all'attuazione e al coordinamento a livello multi-regionale del progetto descritto in allegato ed alla verifica dello stato di avanzamento dello stesso.
3. Il Responsabile tecnico-scientifico si riserva la facoltà di nominare un suo sostituto in caso di assenza o impedimento.

Art. 6

Finanziamento e modalità di erogazione

1. Per il finanziamento delle iniziative, di cui al precedente art. 2, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina riceverà un contributo pari ad € 260.000,00 (Euro duecentosessantamila/00).
2. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina si impegna a destinare le somme necessarie per la realizzazione del Progetto;
3. La Regione si impegna, entro 60 giorni dalla registrazione ed al conseguente impegno delle somme da parte della Ragioneria Centrale della Sanità a trasferire all'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina l'80% del suddetto importo mediante accreditamento sul conto della Tesoreria Regionale.
4. Il restante 20% sarà trasferito al raggiungimento del risultato e relativa rendicontazione.

Art. 7

Destinazione del corrispettivo

1. Il contributo di cui all'art. 6 dovrà essere destinato esclusivamente a finanziare le attività oggetto della presente Convenzione.
2. Le Parti possono concordare, per iscritto, eventuali variazioni delle attività previste qualora fosse necessario per l'ottimale conseguimento degli obiettivi.

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

4

IL RESPONSABILE

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Art. 8

Risoluzione per impossibilità sopravvenuta

In caso di impossibilità sopravvenuta, totale o parziale, o in caso di inadempimento anche parziale, di realizzare il progetto indicato nell'allegato tecnico, determinerà l'obbligo da parte dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina di restituire all'Amministrazione Regionale l'intero importo finanziato con l'impegno di farsi carico delle spese erogate fino a quel momento. Fino alla realizzazione degli obiettivi programmati con il progetto di cui all'art. 2, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina non potrà chiedere ed ottenere ulteriori finanziamenti destinati a progetti di farmacovigilanza.

Art. 9

Utilizzabilità dei dati raccolti

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina garantisce al Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica il diritto alla diffusione ed alla pubblicazione dei risultati conseguiti.

Art. 10

Trattamento dei dati personali

1. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina garantisce sin d'ora che il trattamento dei dati personali, comunque effettuati nell'ambito delle attività relative ai settori di cui all'art. 2, avverrà nel rispetto delle disposizioni in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy), previa predisposizione delle misure di sicurezza ivi previste.
2. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina dichiara che le operazioni di trattamento dati, sia su supporti cartacei che attraverso modalità automatizzate, saranno svolte da personale appositamente designato "Incaricato del trattamento" ed edotto in merito alle responsabilità derivanti dalla violazione delle disposizioni del Codice Privacy, garantendo agli interessati l'esercizio dei diritti loro conferiti dall'art. 7 del D.Lgs. n. 196/2003.

Art. 11

Foro Competente

1. Per ogni controversia che dovesse insorgere tra le parti circa la validità, l'esecuzione, la risoluzione e l'interpretazione della presente Convenzione, che non venisse risolta bonariamente fra le parti, sarà competente il Foro previsto per legge.

DELIBERA del Direttore Generale
n. 184 del 11.02.2016
IL RESPONSABILE
G. M. G.

2. Il tentativo di definizione bonaria dovrà avere luogo presso la sede dell'Assessorato Regionale della Salute, Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, nel giorno e nell'ora che saranno comunicati dall'Assessorato stesso all'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina;
3. Al tentativo di conciliazione dovranno partecipare il Direttore Generale del Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, ovvero un Dirigente munito di idonea delega, nonché in rappresentanza dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina saranno presenti il firmatario della Convenzione o in alternativa un dirigente incaricato di idonei poteri.

La presente Convenzione è redatta in due esemplari, uno per il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica ed uno per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina, è costituita da un'Epigrafe, una Premessa, un allegato e di n. 11 articoli, e consta di 18(diciotto) pagine.

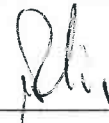
Per il Dipartimento Regionale per
la Pianificazione Strategica

Il Dirigente Generale



Per l'Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico "G. Martino"
di Messina

Il Direttore Generale



11 FEB. 2016

Le parti dichiarano di aver preso visione e conoscenza dell'art. 11 della presente Convenzione e di approvarla specificamente.

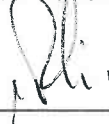
Per il Dipartimento Regionale per
la Pianificazione Strategica

Il Dirigente Generale



Per l'Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico "G. Martino"
di Messina

Il Direttore Generale



11 FEB. 2016

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

IL RESPONSABILE



Allegato B

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2010/11

REGIONE: SICILIA

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Gianluca Trifirò, Ricercatore di Farmacologia e Farmacologo Clinico presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) "G. Martino" di Messina
Tel. 0902213264
Fax 0902212711
Email: trifirog@unime.it

Gianluca Trifirò è un medico, specialista in Farmacologia, con un Master in Clinical Epidemiology ed un PhD (Dottorato Internazionale) conseguiti presso l'Erasmus Medical Center (EMC) di Rotterdam. Correntemente lavora come Ricercatore di Farmacologia e svolge assistenza sanitaria come Farmacologo Clinico presso l'AOU "G. Martino" di Messina, ed è *Assistant Professor* all'EMC di Rotterdam. E' inoltre membro del Segretariato Scientifico dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA, membro del Comitato Scientifico di Federanziani e consulente dell'istituto di ricerca Health Search/Genomedics della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Negli ultimi anni la sua attività di ricerca ha riguardato prevalentemente la progettazione e la conduzione di studi osservazionali tramite network di banche dati amministrative, di medicina generale e di segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci (ADR), con l'obiettivo ultimo di valutare appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci in pratica clinica. In particolare, ha coordinato/sta coordinando progetti finanziati da Commissione Europea, Ministero della Salute ed AIFA relativi a studi dell'appropriatezza prescrittiva e del profilo beneficio-rischio di biologici/biosimilari, antipsicotici in anziani con demenza, antidepressivi nella popolazione generale, farmaci per la BPCO e farmaci antidiabetici in pratica clinica tramite banche dati sanitarie. E' referee per conto della Commissione Europea nell'ambito di Horizon 2020 ed è componente dell'European Network of Centers of Excellence in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology (EncePP). Autore di oltre cento articoli su riviste scientifiche con peer-review nazionali ed internazionali e supervisore di numerosi studenti dei corsi di laurea di medicina-chirurgia e farmacia, dottorandi e specializzandi in farmacologia clinica presso l'Università di Messina e l'Erasmus Medical Center di Rotterdam.

TITOLO DEL PROGETTO

Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione



DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

IL RESPONSABILE

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare)

RAZIONALE DELLO STUDIO

Breve revisione delle evidenze disponibili sull'argomento riguardante lo studio

La degenerazione maculare senile (*age-related macular degeneration - AMD*) è la terza causa mondiale di cecità, dopo cataratta e glaucoma, e la principale causa di cecità negli anziani [1-3]. I fattori di crescita dell'endotelio vascolare-A (VEGF-A) giocano un ruolo importante nell'omeostasi vascolare, nella promozione della proliferazione delle cellule endoteliali e nella crescita di nuovi vasi sanguigni [4, 5]. In particolare, VEGF-A a livello retinico è un mediatore principale dell'angiogenesi nell'AMD neovascolare essudativa, patologia che, se non trattata, può risultare nella perdita della visione centrale [6].

L'iniezione intravitreale degli inibitori del VEGF-A è correntemente la terapia farmacologica di prima scelta per il trattamento dell'AMD neovascolare, così come della maculopatia diabetica e dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica.

Ad oggi, sono disponibili quattro farmaci anti-VEGF per impiego intravitreale: pegaptanib (Macugen®), aflibercept (Eylea®), farmaco di recente commercializzazione, ranibizumab (Lucentis®), e bevacizumab (Avastin®), quest'ultimo però impiegato soltanto off-label in ambito oftalmologico, in quanto indicato esclusivamente nella terapia di diversi carcinomi (es. carcinoma del colon retto, mammario, renale), in combinazione con altri chemioterapici.

Il pegaptanib, che blocca soltanto l'isoforma patologica 165 del VEGF-A, è stato il primo farmaco anti-VEGF ad essere approvato per il trattamento dell'AMD [7], ma il suo impiego è estremamente limitato in tale indicazione d'uso, poichè gli altri anti-VEGF che bloccano tutte le isoforme del VEGF-A risultano essere più efficaci [8]. Aflibercept è una proteina di fusione, inizialmente sviluppata per uso oncologico, che si lega a tutte le forme di VEGF-A, come pure a VEGF-B ed il fattore di crescita placentare (*placental growth factor - PIGF*), fattori di crescita angiogenetica che sembra abbiano un ruolo nell'angiogenesi tumorale e nell'infiammazione [9, 10].

Il ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale (FAB) umanizzato, prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia da DNA ricombinante [6], sviluppato specificamente per uso intravitreale, ed unico farmaco che, in aggiunta all'AMD, è approvato anche per il trattamento di maculopatia diabetica ed edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica [6, 11, 12].

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese [5]. Diversamente dal ranibizumab, il bevacizumab è glicosilato, caratteristica che conferisce una più prolungata emivita plasmatica, e contiene la porzione di frammento cristallizzabile, che ne facilita l'assorbimento sistemico [13]. Tali caratteristiche sono importanti per l'uso oncologico, mentre non sono funzionali all'uso intravitreale, indicazione per cui bevacizumab non è approvato [5]. A dispetto di ciò, il bevacizumab è spesso impiegato off-label in ambito oftalmologico, pratica iniziata soprattutto prima della commercializzazione di ranibizumab, data l'assenza di valide alternative terapeutiche, ma continuata anche successivamente, in virtù dei costi notevolmente inferiori di bevacizumab rispetto a ranibizumab. Inoltre, l'impiego intravitreale del bevacizumab, a differenza degli altri anti-VEGF, disponibili in formulazioni per somministrazione intravitreale, richiede la frammentazione del contenuto di farmaco presente in una singola fiala in dosi più piccole per utilizzo intraoculare, con conseguente rischio di contaminazione. Altro aspetto da considerare è che bevacizumab è somministrato per via intravitreale a dosaggi che sono quasi tre volte

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

IL RESPONSABILE

più grandi rispetto a quelli del ranibizumab (1,25mg/0,05 ml vs. 0,5mg/0,05 ml) [14].

L'uso off-label di bevacizumab, la valutazione del reale profilo beneficio-rischio comparativo a breve e lungo termine di bevacizumab e ranibizumab, quando somministrati in pratica clinica, e la recente commercializzazione di aflibercept sono tutti aspetti che richiedono ulteriori studi osservazionali di larga scala per il monitoraggio in pratica clinica dell'uso dei farmaci anti-VEGF per uso intravitale, come meglio discusso nel successivo paragrafo.

Motivazioni per cui è necessario condurre lo studio

Proprio in questi giorni la commissione tecnico-scientifica dell'Aifa si è espressa a favore dell'inserimento di bevacizumab nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento dell'AMD. Il parere dell'Aifa è stato espresso alla luce delle richieste avanzate da Veneto ed Emilia Romagna per l'inserimento di bevacizumab nella lista della legge 648/96 per la degenerazione maculare legata all'età, visto il parere del Consiglio Superiore di Sanità in merito al profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci bevacizumab e ranibizumab e la nuova regolamentazione sull'uso off-label dei farmaci (legge n. 79 del 16 maggio 2014).

La commissione ha inoltre individuato una serie di condizioni indispensabili a tutela della salute dei pazienti: il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitale dovrà essere effettuato, per garantirne la sterilità, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari; la somministrazione di bevacizumab per uso intravitale dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni; 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, seppure ad un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale; l'attivazione di un registro di monitoraggio a cui sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse che favorirà la tracciabilità del farmaco stesso.

Dal punto di vista della *safety*, il bevacizumab, quando somministrato per via sistemica in pazienti oncologici, è risultato associato allo sviluppo di effetti avversi, anche gravi, soprattutto di tipo cardiovascolare, tra i quali ipertensione, scompenso cardiaco, aritmie cardiache, infarto del miocardio ed ictus.

Recentemente il *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha richiesto la modifica della scheda tecnica dell'Avastin®, al fine di aggiornarla in merito alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico, quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, anche in seguito all'uso intravitale di inibitori del VEGF [15,16].

Diverse rivalutazioni di trial clinici pre-marketing e studi osservazionali hanno valutato recentemente se bevacizumab, quando somministrato nell'occhio, anche se ad una dose molto inferiore (circa un settantesimo di quella utilizzata in oncologia), può portare ad un aumento del rischio di eventi avversi sistemici, rispetto ad altri anti-VEGF e ranibizumab, in particolare, riportando però risultati non conclusivi [17-20].

Per l'AMD neovascolare (ad oggi principale indicazione d'uso dei farmaci anti-VEGF), due trial clinici randomizzati (RCT) recentemente pubblicati hanno dimostrato simile efficacia tra bevacizumab e ranibizumab. Questi due trial, *Comparison of AMD Treatments Trial (CATT)* [17, 18] ed *Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularization (IVAN)* trial [19], hanno pubblicato risultati sia ad uno che a due anni di follow-up.

Sebbene non si osservino differenze sull'efficacia a breve termine tra le due molecole, vi sono significative preoccupazioni in merito alla sicurezza dell'uso off-label di bevacizumab, in quanto esistono evidenze di un aumentato rischio sia di eventi avversi oculari che sistemici per tale farmaco rispetto a ranibizumab.

La maggior parte degli effetti avversi a livello oculare associati con somministrazione intravitale di bevacizumab e ranibizumab sono di lieve entità clinica ed includono emorragia sottocongiuntivale ed abrasione corneale. Gli eventi avversi oculari gravi da farmaci anti-VEGF sono rari, ma le evidenze disponibili suggeriscono che il rischio sia superiore per somministrazione intravitale di bevacizumab

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

IL RESPONSABILE

che di ranibizumab, probabilmente come conseguenza di maggiore immunogenicità e rischio di contaminazione: infiammazione acuta intraoculare (1,3% vs. 0,12%) ed endoftalmite infettiva (1,2% vs. 0,7% a due anni) [20].

Per quanto concerne gli eventi avversi sistemici, una meta-analisi di RCT che ha incluso più di 12.000 pazienti oncologici ha mostrato che l'uso sistemico di bevacizumab era associato a circa il 50% di rischio in più di eventi tromboembolici [rischio relativo (RR): 1,44; Intervallo Confidenza al 95%: 1,08-1,91] [21].

Un'altra recente metanalisi di 4 RCT che includevano 1927 pazienti ed 11 case series con 2.296 pazienti ha mostrato che, rispetto a bevacizumab, ranibizumab fosse associato ad un ridotto rischio di infiammazione oculare (RR: 0.45; IC 95%: 0.23 - 0.89) e trombosi venosa (RR: 0.27; IC 95%: 0.0-0.89, mentre non vi era alcuna differenza significativa tra i due farmaci relativamente a rischio di mortalità eventi tromboembolici arteriosi. [22]

Dall'altro lato, una piccola meta-analisi di trial clinici ha osservato però un aumento del rischio di ictus con uso intravitreale di ranibizumab [23], mentre altri due RCT rispettivamente di 501 pazienti Francesi e 317 pazienti austriaci con AMD neovascolare non hanno rilevato alcuna differenza di efficacia e rischio tra bevacizumab e ranibizumab [24-25].

Nel trial CATT [17, 18], uno o più gravi eventi avversi sistemici si verificavano in una proporzione più elevata di pazienti trattati con bevacizumab rispetto a coloro che ricevevano ranibizumab (39,9% vs. 31,7%), con un *number needed to harm* pari a 12 in favore di ranibizumab. Risultati simili erano documentati nel trial IVAN [19].

Tuttavia, in entrambi i trial, a causa della ridotta numerosità, non si poteva identificare specificamente a quale evento avverso sistemico grave si dovesse attribuire questa differenza.

In generale, i trial clinici randomizzati e le relative meta-analisi non hanno sufficiente potenza statistica per valutare accuratamente tutti gli outcome di sicurezza, oltre ad essere limitatamente generalizzabili alla pratica clinica. Per tale motivo, gli studi osservazionali tramite banche dati sanitarie di grandi dimensioni assumono un ruolo importante nella valutazione della safety degli anti-VEGF in pratica clinica.

In confronto a bevacizumab, uno studio osservazionale di oltre 146.000 pazienti con AMD, condotto con la banca dati assicurativa Americana Medicare, ha riportato per ranibizumab un rischio significativamente minore sia di mortalità da tutte le cause (RR: 0,87; IC 95%: 0,75-0,98) che di ictus (0,78; 0,64-0,96) [26].

E' noto che l'inibizione di VEGF, fattore di crescita coinvolto in numerose funzioni fisiologiche, può portare a lesioni vascolari, vasocostrizione, infiammazione, trombosi, emorragia, e ridotta capacità di rispondere ad ischemia che potrebbe spiegare l'aumentato rischio di eventi avversi sistemici, soprattutto cardiovascolari, osservati con farmaci anti-VEGF [27]. Il trial IVAN ha dimostrato una maggiore riduzione dei livelli sistemici di VEGF nei pazienti trattati con bevacizumab rispetto a chi era trattato con ranibizumab.

In generale, i pazienti trattati in pratica clinica potrebbero essere più anziani ed avere un rischio cardiovascolare di base più elevato rispetto a quelli inclusi negli RCT e pertanto un monitoraggio a lungo termine degli effetti sistemici in pazienti Italiani trattati con farmaci anti-VEGF per via intravitreale è assolutamente necessario.

A dispetto del fatto che i farmaci anti-VEGF possano essere impiegati indefinitamente, nessuno studio post-marketing ad oggi ha esplorato gli effetti benefici ed avversi di tali farmaci per un periodo superiore ai 2 anni di esposizione.

Oltre ad una rivalutazione a lungo termine del profilo beneficio-rischio di bevacizumab e ranibizumab è poi necessario esplorare la *safety* in pratica clinica di aflibercept, recentemente commercializzato, e di cui pertanto si necessita un monitoraggio post-marketing di farmacovigilanza nella routine clinica.

Cosa aggiunge lo studio a quanto già noto sul tema

Attraverso l'integrazione di dati clinici ed amministrativi, tale studio permetterà di valutare e confrontare in un setting naturalistico Italiano i benefici ed i rischi a breve e lungo termine dei farmaci anti-VEGF, ed, in particolare, di ranibizumab, bevacizumab ed aflibercept, farmaco di recente

DELIBERA del Direttore Generale
n. 184 del 11-02-2016
IL RESPONSABILE

che di ranibizumab, probabilmente come conseguenza di maggiore immunogenicità e rischio di contaminazione: infiammazione acuta intraoculare (1,3% vs. 0,12%) ed endoftalmite infettiva (1,2% vs. 0,7% a due anni) [20].

Per quanto concerne gli eventi avversi sistemici, una meta-analisi di RCT che ha incluso più di 12.000 pazienti oncologici ha mostrato che l'uso sistemico di bevacizumab era associato a circa il 50% di rischio in più di eventi tromboembolici [rischio relativo (RR): 1,44; Intervallo Confidenza al 95%: 1,08-1,91] [21].

Un'altra recente metanalisi di 4 RCT che includevano 1927 pazienti ed 11 case series con 2.296 pazienti ha mostrato che, rispetto a bevacizumab, ranibizumab fosse associato ad un ridotto rischio di infiammazione oculare (RR: 0.45; IC 95%: 0.23 - 0.89) e trombosi venosa (RR: 0.27; IC 95%: 0.0-0.89, mentre non vi era alcuna differenza significativa tra i due farmaci relativamente a rischio di mortalità eventi tromboembolici arteriosi.[22]

Dall'altro lato, una piccola meta-analisi di trial clinici ha osservato però un aumento del rischio di ictus con uso intravitreale di ranibizumab[23], mentre altri due RCT rispettivamente di 501 pazienti Francesi e 317 pazienti austriaci con AMD neovascolare non hanno rilevato alcuna differenza di efficacia e rischio tra bevacizumab e ranibizumab [24-25].

Nel trial CATT [17, 18], uno o più gravi eventi avversi sistemici si verificavano in una proporzione più elevata di pazienti trattati con bevacizumab rispetto a coloro che ricevevano ranibizumab (39,9% vs. 31,7%), con un *number needed to harm* pari a 12 in favore di ranibizumab. Risultati simili erano documentati nel trial IVAN [19].

Tuttavia, in entrambi i trial, a causa della ridotta numerosità, non si poteva identificare specificamente a quale evento avverso sistemico grave si dovesse attribuire questa differenza.

In generale, i trial clinici randomizzati e le relative meta-analisi non hanno sufficiente potenza statistica per valutare accuratamente tutti gli outcome di sicurezza, oltre ad essere limitatamente generalizzabili alla pratica clinica. Per tale motivo, gli studi osservazionali tramite banche dati sanitarie di grandi dimensioni assumono un ruolo importante nella valutazione della safety degli anti-VEGF in pratica clinica.

In confronto a bevacizumab, uno studio osservazionale di oltre 146.000 pazienti con AMD, condotto con la banca dati assicurativa Americana Medicare, ha riportato per ranibizumab un rischio significativamente minore sia di mortalità da tutte le cause (RR: 0,87; IC 95%: 0,75-0,98) che di ictus (0,78; 0,64-0,96) [26].

E' noto che l'inibizione di VEGF, fattore di crescita coinvolto in numerose funzioni fisiologiche, può portare a lesioni vascolari, vasocostrizione, infiammazione, trombosi, emorragia, e ridotta capacità di rispondere ad ischemia che potrebbe spiegare l'aumentato rischio di eventi avversi sistemici, soprattutto cardiovascolari, osservati con farmaci anti-VEGF [27]. Il trial IVAN ha dimostrato una maggiore riduzione dei livelli sistemici di VEGF nei pazienti trattati con bevacizumab rispetto a chi era trattato con ranibizumab.

In generale, i pazienti trattati in pratica clinica potrebbero essere più anziani ed avere un rischio cardiovascolare di base più elevato rispetto a quelli inclusi negli RCT e pertanto un monitoraggio a lungo termine degli effetti sistemici in pazienti Italiani trattati con farmaci anti-VEGF per via intravitreale è assolutamente necessario.

A dispetto del fatto che i farmaci anti-VEGF possano essere impiegati indefinitamente, nessuno studio post-marketing ad oggi ha esplorato gli effetti benefici ed avversi di tali farmaci per un periodo superiore ai 2 anni di esposizione.

Oltre ad una rivalutazione a lungo termine del profilo beneficio-rischio di bevacizumab e ranibizumab è poi necessario esplorare la *safety* in pratica clinica di aflibercept, recentemente commercializzato, e di cui pertanto si necessita un monitoraggio post-marketing di farmacovigilanza nella routine clinica.

Cosa aggiunge lo studio a quanto già noto sul tema

Attraverso l'integrazione di dati clinici ed amministrativi, tale studio permetterà di valutare e confrontare in un setting naturalistico Italiano i benefici ed i rischi a breve e lungo termine dei farmaci anti-VEGF, ed, in particolare, di ranibizumab, bevacizumab ed aflibercept, farmaco di recente

DELIBERA del Direttore Generale

n. 186 del 11.02.2016

IL RESPONSABILE

commercializzazione.

Inoltre, l'implementazione di un *Case Report Form (CRF)* elettronica e la presenza del registro con integrazione della scheda di segnalazione di ADR, come discusso più avanti, faciliterà il reporting da parte degli oculisti di potenziali emergenti ADR da farmaci anti-VEGF.

Ciò appare particolarmente importante dato che è attesa un'elevata penetrazione nel mercato di alfibcept, che, come per tutti i farmaci introdotti in commercio, necessita di attento monitoraggio soprattutto nel corso del primo periodo di commercializzazione. L'integrazione di dati amministrativi e clinici creerà una piattaforma informatica che può essere ulteriormente espansa rappresentando in tal modo una fonte dati prontamente disponibile per valutazioni beneficio-rischio dei farmaci anti-VEGF in pratica clinica da parte di un network di esperti in farmacovigilanza ed oftalmologi. La raccolta dei dati sia prospettica che retrospettiva permetterà

la valutazione dei rischi associati a terapia con tali farmaci per periodi di esposizione più lunghi (> 2 anni) rispetto al follow-up generalmente considerato negli RCT pre-marketing e per coorti di pazienti trattati con farmaci anti-VEGF di grandi dimensioni.

REFERENZE

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:564-572;
2. Wang JJ, Foran S, Mitchell P. Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28:268-273;
3. Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:264-269;
4. Thanigaimani S, Kichenadasse G, Mangoni AA. The emerging role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in vascular homeostasis: lessons from recent trials with anti-VEGF drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9:358-380;
5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:391-400;
6. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age related macular degeneration. *Retina* 2006; 26:859-870;
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-2816;
8. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 358:2606-2617;
9. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:11393-11398;
10. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Lutun A, Carmeliet P, Claes C, Nguyen L, Foidart JM, Noel A, Munaut C. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3186-3193;
11. Novartis. Lucentis prescribing information. Disponibile a: <http://lucentis.co.uk/DMO/PrescribingInformation.html>;
12. Genentech. Lucentis prescribing information, 2010. Disponibile a: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/lucentisprescribing.pdf>;
13. Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis* 2009; 15:2803-2812;
14. van Wijngaarden P, Qureshi SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin*

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11-02-2016

IL RESPONSABILE

- Exp Optom 2008; 91:427–437;
15. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito web: [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR - Product Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf);
 16. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Avastin Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponibile sul sito web: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000582/WC500029264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf);
 17. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011; 364: 1897–1908;
 18. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology 2012; 119:1388–1398;
 19. IVAN Study Investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization (IVAN). ARVO 2012; 2012;
 20. Davin Johnson and Sanjay Sharma. Ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol 2013, 24:205–212;
 21. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol 2010; 49:287–297;
 22. Zhang XY, Guo XF, Zhang SD, He JN, Sun CY, Zou Y, Bi HS, Qu Y. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2014 18;7(2):355-64;
 23. Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, Yamaguchi T. Cerebrovascular accidents in ranibizumab. Ophthalmology 2009;116:362;
 24. Kodjikian L1, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. Ophthalmology. 2013;120(11):2300-9;
 25. Krebs I1, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S; MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2013;97(3):266-71;
 26. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2010; 128:1273–1279.
 27. Rosenstein JM, Mani N, Silverman WF, Krum JM. Patterns of brain angiogenesis after vascular endothelial growth factor administration in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:7086–7091.

OBIETTIVI

- **Obiettivo primario dello studio:**
Valutare la safety a breve e lungo termine dell'uso intravitreale (anche off-label) dei farmaci anti-VEGF in pratica clinica;
- **Obiettivi secondari dello studio:**
 - a) Valutare la relazione tra frequenza di somministrazione di anti-VEGF ed eventi avversi oculari e sistemici gravi;
 - b) Incentivare la segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci anti-VEGF in ambito

DELIBERA del Direttore Generale
n. 184 del 11.02.2016
IL RESPONSABILE

6

- oculistico;
- c) Identificare fattori di rischio di reazioni avverse cardiovascolari od oculari gravi da farmaci anti-VEGF;
 - d) Valutare i benefici dell'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF in un setting naturalistico al fine di esplorare la generalizzabilità dei risultati dei trial clinici randomizzati alla reale pratica clinica;
 - e) Creare un network espandibile di specialisti/esperti con una piattaforma di dati clinici ed amministrativi per la (ri)valutazione di controversi e/o emergenti aspetti di safety dei farmaci anti-VEGF in ambito oftalmologico.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Saranno valutati differenti esiti per obiettivi primari e secondari come indicato di seguito.

Obiettivo primario

Incidenza di reazioni avverse oculari e sistemiche, sia non gravi che gravi (ad esito letale, o che minaccia la sopravvivenza, o che crea invalidità, incapacità o che provoca o prolunga il ricovero in ospedale) in associazione ai differenti farmaci anti-VEGF impiegati per il trattamento di degenerazione maculare neovascolare senile/maculopatia diabetica/edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica a breve termine (dopo la prima somministrazione, e nel corso del primo trimestre) ed a lungo termine (dopo 6 mesi, 1, 2, 3 e > 3 anni dall'inizio della terapia);

Obiettivi secondari

- a) Numero e qualità delle segnalazioni di sospette ADR da farmaci anti-VEGF ed altri farmaci da parte degli oculisti che operano nei centri partecipanti allo studio nel periodo precedente ed in quello successivo all'ingresso nello studio;
- b) Modificatori di effetto (es. diabete od ipertensione non adeguatamente controllata farmacologicamente, età >80 anni, pregressi eventi cardiovascolari maggiori, quali ictus, ipertensione, scompenso cardiaco, aritmie cardiache, ed infarto del miocardio) dell'associazione tra farmaci anti-VEGF e reazioni avverse gravi;
- c) Modifica dei parametri di acuità visiva e dei reperti fluorangiografici nel corso di due anni di terapia con differenti anti-VEGF, in relazione al baseline (data prima somministrazione), in base ad indicazione d'uso, età, sesso e comorbidità dei pazienti trattati con anti-VEGF.

MATERIALI E METODI

Questo è uno studio multi-Regionale, osservazionale, non interventistico, ambispettivo che sarà coordinato dal Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina in collaborazione con i tre centri accademici specialistici di oftalmologia che operano sul territorio Regionale (prof. Trombetta dell'Università di Messina, dott. Reibaldo dell'Università di Catania, e dott.ssa Vadalà dell'Università di Palermo) ed altri centri extra-Regionali. In particolare, il Centro Regionale di Farmacovigilanza di Lombardia ha preliminarmente manifestato l'interesse a partecipare sia tramite il coinvolgimento di oftalmologi che operano nelle suddetta Regione che con la condivisione dei dati amministrativi dei pazienti trattati con farmaci anti-VEGF e residenti in questa Regione.

Popolazione dello studio

Saranno inclusi nell'analisi tutti i pazienti trattati con qualunque farmaco anti-VEGF a partire dalla loro introduzione in commercio e che siano residenti nelle Regioni partecipanti nello studio. Il reclutamento continuerà nel corso dello studio anche per quanto concerne il farmaco di recente commercializzazione, aflibercept. I pazienti saranno identificati sia tramite i registri amministrativi (es.

DELIBERA del Direttore Generale
n. 184 del 11.02.2016
IL RESPONSABILE

flussi F), che soprattutto tramite registri AIFA (ranibizumab ed aflibercept) e revisione manuale di cartelle cliniche od archivi elettronici dei centri specialistici oftalmologici coinvolti nello studio (es. per il bevacizumab). Inoltre, per quanto concerne l'identificazione di bevacizumab sarà valutata la presenza nelle SDO delle procedure ripetute relative al trattamento intravitreale di degenerazione maculare (ICD9-CM: "14.9 – altri interventi sulla retina " in associazione a "99.29 – iniezione di altre sostanze terapeutiche" (DRG 36).

Soltanto nei centri oftalmologici Siciliani vengono trattati con farmaci anti-VEGF intorno a 2.000 pazienti anno. Si stima di potere identificare alla fine dello studio circa 15.000 pazienti trattati con farmaci anti-VEGF, numero che potrebbe essere ulteriormente espanso qualora altri centri oftalmologici sia Regionali che extraRegionali partecipassero al progetto.

Inoltre, sarà identificata tramite banche dati amministrative (flusso SDO) anche una coorte di pazienti con AMD/maculopatia diabetica, ma non trattati con alcun anti-VEGF, al fine di stimare il rischio di base di eventi cardiovascolari maggiori ed altri eventi avversi gravi nei pazienti affetti da tale patologia.

Calcolo del campione

Il calcolo della potenza del campione è stato fatto considerando come end-point primario una differenza del 20% nel rischio di gravi eventi avversi sistemici a due anni tra ranibizumab e bevacizumab, sulla base delle stime di rischio riportate per gli anti-VEGF nello studio CATT [17-18]. Considerando che almeno 5.000 pazienti (un terzo rispetto a quanto ipotizzato) trattati con questi anti-VEGF saranno inclusi nello studio tale numero garantirebbe una potenza statistica di 80% per osservare una differenza pari al 20% nella proporzione di pazienti trattati con bevacizumab che sperimentano un evento avverso sistemico grave nel corso dei primi due anni di trattamento, rispetto a pazienti trattati con bevacizumab.

Farmaci in studio

Nel corso dello studio saranno analizzati in dettaglio tramite i dati di dispensazione, e soprattutto registri AIFA e cartelle cliniche cartacee e/o elettroniche dei centri oftalmologici coinvolti nello studio i seguenti farmaci anti-VEGF: a) bevacizumab (ATC: L01XC07); b) pegaptanib (S01LA03); c) ranibizumab (S01LA04); d) aflibercept (S01LA05).

I farmaci anti-VEGF approvati per il trattamento di AMD sono soggetti ad accordi negoziali di condivisione del rischio, e pertanto l'efficacia è direttamente legata a meccanismo di rimborso. E' obbligo istituzionale del Medico compilare il Registro AIFA, passaggio cruciale per chiedere eventuali rimborsi, che rappresenta quindi una valida fonte dati.

Poichè il bevacizumab non era sottoposto a registro di monitoraggio la sua identificazione retrospettiva tramite le banche dati amministrative risulta particolarmente complessa e per tale motivo l'esposizione sarà valutata principalmente tramite revisione di cartelle cliniche nei centri oftalmologici. Dall'altro lato, in accordo ad altri studi [Campbell R et al. BMJ 2012;345:e4203], in via esplorativa si possono identificare retrospettivamente tramite le SDO, come potenzialmente esposti a bevacizumab in centri oftalmologici di cliniche private convenzionate, i pazienti sottoposti a procedure ripetute (almeno 3 volte) relative al trattamento intravitreale di degenerazione maculare (ICD9-CM: "14.9 – altri interventi sulla retina " in associazione a "99.29 – iniezione di altre sostanze terapeutiche" (DRG 36), ma che non risultano trattati con ranibizumab dai registri AIFA .

Con le recenti decisioni di AIFA invece sarà possibile la valutazione prospettica dell'esposizione a bevacizumab tramite registro di monitoraggio.

Per quanto riguarda l'esposizione a tali farmaci, oltre al tipo di farmaco impiegato, saranno raccolte anche informazioni sulla frequenza di somministrazione ed eventuale uso pregresso di altri farmaci anti-VEGF.

Outcome dello studio

Saranno valutati come end-point dello studio l'incidenza di di eventi avversi dopo la prima

DELIBERA del Direttore Generale

n186..... del11-02-2016.....

IL RESPONSABILE

somministrazione ed a 3, 6 mesi, ed 1, 2, 3 e >3 anni dalla prima somministrazione dei differenti farmaci anti-VEGF.

In particolare, saranno valutati eventi avversi oculari non gravi (es. emorragia sottoconiuntivale ed abrasione corneale) e gravi (emorragia di vitreo, retina o macula, infiammazione acuta intraoculare, distacco della retina, endoftalmite infettiva ed altre infezioni oculari) ed eventi avversi sistemici gravi, riportati in pregressi studi (emorragia non oculare, aritmie cardiache, infarto del miocardio, ipertensione, scompenso cardiaco, eventi avversi cerebrovascolari, trombo-embolismo arterioso e trombosi venosa). Gli eventi avversi cardiovascolari saranno valutati sia singolarmente che come outcome composito.

Inoltre, saranno valutati come outcome anche la mortalità da tutte le cause e, separatamente, da causa cardiovascolare.

Tutti gli eventi avversi oculari ed altri eventi avversi di pertinenza dell'oftalmologo saranno identificati tramite raccolta ad hoc con *Case Report Form (CRF)*, vedi sotto per descrizione) direttamente da parte del centro, insieme agli indici di acuità visiva ed ai reperti fluorangiografici, come end-point di efficacia.

Per ogni sospetta ADR, ed in misura maggiore per quelle gravi, saranno inviate dal centro specialistico le schede di segnalazione di ADR presso il responsabile di farmacovigilanza aziendale.

Invece, gli eventi avversi gravi sistemici, soprattutto quelli ad insorgenza a lungo termine, saranno identificati tramite schede di dimissione ospedaliera, in quanto generalmente sfuggono all'oftalmologo (es. il paziente con AMD affetto da ictus non si ripresenta per l'iniezione intravitreale presso lo specialista oftalmologo). Per l'identificazione degli outcome nelle banche dati amministrative saranno utilizzati validati algoritmi di ricerca che si basano sull'impiego di specifici codici ICD9-CM.

Raccolta dati

I dati di interesse per lo studio comprendono informazioni su farmaci anti-VEGF, outcome clinici, come indicato nel precedente paragrafo, e covariate (es. età, sesso, farmaci concomitanti, comorbidità, etc.). I dati relativi agli utilizzatori di farmaci anti-VEGF saranno estratti retrospettivamente tramite banche dati amministrative e revisione manuale di cartelle cliniche presso centri oftalmologici, dove sarà condotta anche una raccolta prospettica per tutti i pazienti che inizieranno o continueranno il trattamento intravitreale con farmaci anti-VEGF dopo l'avvio dello studio. Tutti i dati estratti saranno sottoposti a controlli di qualità da parte del Centro Coordinatore tramite benchmarking dei vari dati per centro specialistico e Regione.

In ottemperanza alle normative vigenti sulla privacy, i dati clinici dei pazienti raccolti nei centri oftalmologici saranno linkati tramite codice fiscale anonimizzato attraverso procedure condivise ai dati delle rispettive banche dati amministrative Regionali. L'integrazione di dati clinici ed amministrativi rappresenterà un'assoluta innovazione nell'ambito degli studi osservazionali sui farmaci anti-VEGF.

In particolare, nei centri oftalmologici saranno raccolti ad hoc utilizzando un *case report form (CRF)* elettronico, sviluppato appositamente per il progetto, previa consenso informato dei pazienti, i seguenti dati:

a) prescrizione di farmaci anti-VEGF; b) eventi avversi insorti in acuto od a lungo termine; c) reperti fluoroangiografici e parametri acuità visiva; d) dati demografici; e) indicazione d'uso; f) comorbidità.

All'interno di tale CRF o del registro AIFA già esistente sarà integrata anche la scheda di segnalazione di ADR, tramite tool elettronici sviluppati presso l'Università di Verona (prof Ugo Moretti) che permetterà la compilazione e l'invio elettronico dei report di sospette ADR da farmaci anti-VEGF da parte dello specialista, con il supporto di un monitor dedicato, al responsabile di farmacovigilanza aziendale..

Per lo sviluppo della CRF saranno condotte preliminarmente analisi pilota con un centro specialistico oftalmologico per assicurare un corretto utilizzo di tali strumenti informatici.

Relativamente ai dati delle banche dati amministrative saranno specificamente raccolte informazioni sugli utilizzatori di anti-VEGF (identificati tramite suddette tecniche di record linkage) da anagrafica, SDO, accessi in pronto soccorso, farmaceutica territoriale, distribuzione diretta, flusso F, diagnostica

DELIBERA del Direttore Generale

n. 184 del 11.02.2016

RESPONSABILE

specialistica, registro mortalità, etc.

Analisi dei dati

Per ogni outcome in studio sarà condotto un caso controllo annidato nella coorte di pazienti con AMD ed altre patologie maculari trattati con farmaci anti-VEGF. Sarà in particolare stimato il tasso di incidenza di eventi avversi gravi e non gravi, cumulativo ed evento-specifico, standardizzato per età e sesso, per esposizione a differenti periodi/somministrazioni a differenti farmaci anti-VEGF, ed in soggetti non esposti a tali farmaci. Inoltre, il rischio dei vari outcome di sicurezza sarà calcolato, utilizzando ranibizumab come comparatore, per tutti i farmaci anti-VEGF, di cui saranno disponibili sufficienti dati (verosimilmente bevacizumab ed aflibercept).

Infine, per identificare le categorie di pazienti trattati con i vari anti-VEGF per uso intravitreale che possano maggiormente beneficiare di tale terapia a fronte di rischi minori, saranno utilizzati speciali modelli di regressione ad albero, *RECURSIVE Partitioning and AMalgamation (RECPAM)*. RECPAM è una ben nota tecnica statistica per la stratificazione di rischio, analisi di sottogruppi ed identificazione di interazioni [Ciampi A, Negassa A, Lou Z. *Tree-structured prediction for censored survival data and the Cox model. J Clin Epidemiol 1995; 48: 675-689*].

RISULTATI ATTESI

Descrivere i risultati attesi e l'impatto sulla pratica clinica

Tale progetto permetterà di creare un network di esperti in farmacovigilanza e specialisti oculisti ed una piattaforma informatica in cui integrare i dati amministrativi e clinici con l'obiettivo ultimo di monitorare in pratica clinica i benefici ed ancor di più i rischi (a breve ed a lungo termine) associati alle terapie con differenti farmaci anti-VEGF. Sarà nello specifico analizzato il profilo beneficio-rischio di bevacizumab, impiegato off-label in ambito oculistico (tramite raccolta dati retrospettiva utilizzando sia le banche dati amministrative che le cartelle cliniche cartacee od informatizzate e prospettica tramite i pianificati registri di monitoraggio) che ranibizumab ed aflibercept (con accesso ai dati del registro AIFA oltre che alle fonti di informazione precedentemente indicate). Tale progetto permetterà di condurre il più grande studio post-marketing di farmacovigilanza sulla safety dei farmaci anti-VEGF in pratica clinica a livello nazionale, aspetto importante visto che gran parte dei risultati ad oggi disponibili sulla sicurezza di tali farmaci proviene da RCT condotti su pazienti Americani.

E' ipotizzabile una elevata penetrazione nel mercato di aflibercept, molecola di nuova commercializzazione; pertanto risulta evidente l'importanza di implementare questa infrastruttura informatica che permetterà in tempi rapidi la valutazione comparativa di questo nuovo anti-VEGF rispetto a quelli disponibili in mercato finora.

Altro risultato atteso di notevole interesse, reso possibile dal coinvolgimento di più centri oftalmologici con larghi bacini di pazienti trattati a causa di maculopatia degenerativa senile e diabetica, è l'identificazione di sottogruppi di pazienti che possano beneficiare maggiormente della terapia con farmaci anti-VEGF ed essere meno suscettibili ai rischi associati a tale trattamento farmacologico. Tale dato in particolare permetterà di ottimizzare l'impiego di tali farmaci in pratica clinica.

Inoltre, l'inserimento della scheda di segnalazione informatizzata in registri AIFA/CRF elettronica così come le discussioni su aspetti di farmacovigilanza nel corso dei meeting di aggiornamento del progetto incentiverà l'invio di segnalazioni spontanee di ADR da parte degli oculisti partecipanti. Come risultato finale, si attende un aumento sia del numero di segnalazioni di ADR da farmaci anti-VEGF sia, più in generale, un aumento del grado di consapevolezza da parte degli specialisti partecipanti al progetto in merito ai rischi associati ai farmaci per anti-VEGF.

DURATA DEL PROGETTO

Tale progetto avrà la durata di tre anni. Nel corso dei primi 6 mesi del progetto saranno condotte le

DELIBERA del Direttore Generale 10
n. 184 del 11.02.2016
IL RESPONSABILE

ra
SIN
SIN

seguenti attività: a) *investigator meeting* in cui saranno presentati da parte del Centro Coordinatore le varie fasi ed attività del progetto alla presenza dei responsabili regionali e dei centri oculistici partecipanti; b) sviluppo e test (tramite analisi pilota con un centro specialistico oftalmologico) della CRF elettronica per la raccolta delle informazioni di interesse per il progetto. Sarà previsto poi un breve periodo per il training sull'uso della CRF presso i centri specialistici. Nel corso di tutto il periodo successivo sarà condotta la raccolta dei dati con successiva verifica della qualità ed elaborazione degli stessi presso il Centro coordinatore al fine di valutare la sicurezza a breve e lungo termine (2 anni) dei farmaci anti-VEGF. Saranno condotti alla fine del primo e del secondo anno dei meeting di aggiornamento sul progetto ed, alla conclusione del terzo anno, sarà condotto un meeting finale in presenza di esperti e delle istituzioni per la presentazione dei dati.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto 260.000 €

Dettaglio costi:

- Personale non dipendente: 210.000 euro per quattro borse di studio della durata di tre anni ed una della durata di due anni (per ogni borsa, 15.000 euro annue): a) 1 borsa di tre anni per farmacista/medico che a livello del Centro Coordinatore faccia da monitor di tutte le attività del progetto esplicate a livello dei vari centri specialistici e favorisca l'interazione tra centro coordinatore e centri specialistici delle varie Regioni; 1 borsa di due anni per informatico/statistico che elabori presso il Centro Coordinatore i dati raccolti nei vari centri specialistici; 1 borsa di tre anni per farmacista/medico per ognuno dei tre centri accademici Siciliani di oculistica per: a) raccolta dati demografici e clinici di pazienti trattati con farmaci anti-VEGF sia retrospettiva, tramite revisione cartelle cliniche cartacee ed informatizzate, che prospettica nel corso delle visite ambulatoriali in collaborazione col responsabile dell'ambulatorio di oculistica; b) training ed impiego della CRF per raccolta dati; c) compilazione ed invio schede di segnalazione di ADR al rispettivo responsabile di farmacovigilanza ed al Centro Coordinatore.
- Attrezzature: 9.000 euro per acquisto di PC, hard disk portatili ed altro materiale informatico, (es. software) per elaborazione, raccolta ed immagazzinamento dei dati presso il Centro Coordinatore ed i centri specialistici;
- Servizi: 10.000 euro per sviluppo, training ed assistenza sull'uso CRF elettronica;
- Materiali di consumo: 2.000 euro per spese di cancelleria ed altro materiale di consumo presso il Centro Coordinatore ed i centri specialistici;
- Pubblicazioni: 3.000 euro per pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali con peer review ed Open Access;
- Convegni e Missioni: 6.000 euro per partecipazione del personale coinvolto nel progetto a congressi nazionali ed internazionali di Società Scientifiche di oculistica e farmacologia e missioni presso centri di ricerca qualificati per acquisizione tecniche avanzate di analisi dati;
- Meeting: 10.000 euro per organizzazione di 1 *investigator meeting* con tutti i responsabili regionali ed extraregionali e tre meeting di aggiornamento e finale del progetto (2.500 x 4=10.000);
- Spese di coordinamento/overhead del Centro Coordinatore: 10.000 euro.

Per ogni centro specialistico partecipante in più per ogni Regione in generale va considerato un costo complessivo di circa 50.000 euro (spese per borsista per tre anni, partecipazioni a meeting e convegni, e materiale da consumo).

DELIBERA del Direttore Generale

n184..... del11/02/2016.....

IL RESPONSABILE

[Firma]