



Roma, 1 febbraio 2021

Al Dr. Nicola Magrini
Direttore Generale
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

e p.c. Al Prof. Giorgio Palù
Presidente AIFA

Oggetto: Nota AIFA 98 (31.12.2020) e Documento AIFA di appropriatezza uso antiVEGF intravitreali

Lo scorso 31.12.2020 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana la determina del 28.12.2020 del Direttore Generale AIFA (DG/1379/2020) che istituisce la Nota 98, relativa alla prescrizione e somministrazione di farmaci ad attività anti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) rispettivamente nella forma neovascolare (o essudativa) della degenerazione maculare legata all'età, e nell'edema maculare diabetico. Nello stesso documento sono contenuti un allegato che descrive le modalità di preparazione del farmaco Bevacizumab per iniezione intraoculare (off-label) ed il modello di un consenso informato da condividere col paziente al quale si propone detto trattamento. Nella stessa data è comparso anche il "Documento di appropriatezza d'uso dei medicinali intravitreali antiVEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di Bevacizumab" sempre introdotto da AIFA.

Questa Società Scientifica che raccoglie, come è noto, gli esperti di malattie retiniche di questo Paese e alla quale in precedenza - nella audizione del Consiglio Superiore di Sanità che ha portato alla fondamentale relazione del 15.04.2014 - è stato chiesto un parere in merito all'argomento oggetto di questa missiva, intende con la presente proporre alcuni commenti ai documenti AIFA citati:

- all'art.2 della nota 98 si raccomanda al medico prescrittore di privilegiare la scelta della somministrazione economicamente più vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prestazioni mediche; nel documento di approfondimento si riporta, al fine di rafforzare il principio della scelta relativa alla economicità delle cure, uno stralcio della importante sentenza del Consiglio di Stato n. 4967 del 15/07/2019, con la quale è stato affermato, in riferimento al giudizio di sovrapponibilità (termine che discuteremo più oltre) dei medicinali per la cura della maculopatia legata all'età, che la presenza di alternative sovrapponibili "consente ai medici di disporre di una maggiore scelta tra i farmaci da somministrare" e "di poter selezionare il prodotto più indicato per ciascun paziente soddisfacendo, nel contempo, l'interesse pubblico al risparmio di spesa



- che garantisce, a sua volta, la possibilità di utilizzazione delle economie per garantire ulteriori prestazioni sanitarie a favore della collettività.” Vale solo la pena qui ricordare che al punto 25.6 della stessa sentenza, il Consiglio di Stato ribadisce il criterio fondamentale della libertà prescrittiva e della scelta per singolo paziente sottolineando che il c.d. decreto Lorenzin che ha introdotto la rimborsabilità di Bevacizumab per uso intraoculare “non ha inciso sulla libertà prescrittiva del medico e sulla sua responsabilità”;*
- *all’art.3 sono riportate le indicazioni relative al luogo in cui possono essere effettuate le iniezioni intravitreali: il comma 2 sembra voler precisare quanto riportato al comma 1, con lo scopo evidente di rafforzare il concetto della sicurezza della procedura di iniezione. In realtà le espressioni se non contraddittorie appaiono perlomeno di difficile interpretazione, in particolare laddove si definisce che il tutto debba avvenire “in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero” lasciando il tutto comunque alla autonoma decisione delle Regioni, e nel contempo si ritiene “necessario un setting ambulatoriale corrispondente a quello per l’intervento chirurgico della cataratta”, la cui definizione appare tuttora non univocamente rappresentata in ambito nazionale. Non si fa cenno, a parità di sicurezza per la procedura chirurgica, al valore economico che può avere, nel contesto generale del costo di cura per paziente, il “setting” di trattamento;*
 - *più volte lungo il testo della nota e del documento di appropriatezza viene riportato il termine di “sovrapponibilità” terapeutica, termine che non appare presente nella letteratura scientifica internazionale citata e la cui definizione meriterebbe di essere adeguatamente approfondita, per tutti i risvolti (scientifici e giuridici) che da essa derivano;*
 - *“Con riferimento agli usi off-label intravitreali di medicinali a base di bevacizumab si fa presente che la nota sarà pubblicata dal Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell’Istituto Superiore di Sanità per il sistema Nazionale Linee Guida e in quanto raccomandazione AIFA evidence-based (Nota AIFA), equiparata alle Linee Guida ai fini della valutazione della responsabilità penale e civile del medico”. Si ritiene questo un passaggio di evidente rilevanza clinica e medico legale, rammentando che perlomeno fino alla pubblicazione menzionata vige la legislazione corrente, in capo alla responsabilità penale e civile del medico prescrittore, del farmacista e del medico iniettore;*
 - *nel modello di consenso informato alla somministrazione di Bevacizumab intravitreale, per quanto riguarda l’edema maculare diabetico, la terapia laser, ancor oggi considerata anche negli Stati Uniti una importante “rescue therapy”, viene bollata come poco efficace: la stessa terapia è economicamente la più vantaggiosa oggi esistente;*
 - *nello stesso modello, tenuto conto che la preparazione ad una iniezione intravitreale abitualmente non include l’uso di anestetici per via iniettiva, appare perlomeno ridondante il paragrafo complicanze pre-operatorie, così come declinato;*
 - *viene riportato che Bevacizumab è stato confrontato per efficacia e sicurezza con gli altri tre farmaci antiVEGF on-label in commercio per l’uso intravitreale, mentre è noto che questo non corrisponde al vero per tutti. Sembra infatti essere stata applicata una proprietà transitiva, ben nota in matematica, ma di uso infrequente in medicina;*



- *non si fa riferimento, nemmeno nel documento di appropriatezza, di come sia stata elaborata la discussione relativa ai costi della terapia. Ad una lettura iniziale sembra che tutto sia stato riferito alla sola preparazione farmaceutica, trascurando che il numero di somministrazioni nelle sedi appropriate, ed il numero di visite specialistiche ad essi collegate (insieme alle indagini strumentali) costituiscono parte rilevante di una corretta valutazione economica. Non considerando che i regimi a maggior numero di somministrazioni sono quelli per i quali ogni paziente è costretto a ricorrere più volte ad un cosiddetto caregiver, la cui disponibilità (e il cui impatto economico negativo) non sono nemmeno stati presi in considerazione. I farmaci intravitreali più recenti hanno dimostrato efficacia a regimi di somministrazione significativamente più distanziata: appare quindi evidente la sperequazione che si induce con un calcolo di limitata prospettiva riferito alla sola preparazione farmaceutica.*

Nella speranza di aver contribuito ad un dibattito che vede coinvolti non solo i medici e le autorità regolatorie, ma in primis i pazienti affetti da queste gravi ed invalidanti malattie retiniche, la Società Italiana della Retina resta a disposizione per ogni ulteriore richiesta.

Cordiali saluti.

*Il Presidente ed il Consiglio Direttivo SIR
(Il Segretario Generale)*



Presidente: Prof. Cesare Mariotti

Consiglieri: Dott.ssa Rosangela Lattanzio, Prof. Massimo Nicolò, Dott.ssa Maria Cristina Parravano, Prof.ssa Elisabetta Pilotto, Prof. Francesco Viola, Prof. Edoardo Midena (Segretario Generale)