



# Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'  
SESSIONE XLIX

Seduta del 15 aprile 2014

## IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' SEZIONE V

**Vista** la nota della Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure (DGDFSC) avente per oggetto: «Relazione per il Consiglio superiore di sanità con richiesta di parere su “Impiego del medicinale AVASTIN (bevacizumab) nella degenerazione maculare senile”» pervenuta al Consiglio superiore di sanità (CSS) in data 5 marzo 2014;

**Premesso** che con tale relazione la DGDFSC chiede al Consiglio superiore di sanità, “... poiché la questione Avastin – Lucentis è stata anche oggetto di atti di sindacato ispettivo di parlamentari di diverso schieramento politico nonché, per i profili di possibile violazione della disciplina concorrenziale, di iniziative dell’Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Antitrust), si rende oggi necessario un giudizio tecnico incontrovertibile che valuti il rapporto di efficacia e sicurezza del Lucentis come sostanzialmente sovrapponibile a quello dell’Avastin, di talché si chiede a codesto elevato Consesso di voler approfondire la questione sulla base di tutti i dati disponibili e tenendo conto, in primo luogo, della posizione già espressa dall’AIFA, ma ascoltando, altresì, le società scientifiche e i maggiori esperti che hanno manifestato diversi orientamenti, nonché valutando le esperienze degli altri Paesi, comunitari e non, ove il farmaco Avastin risulti in uso.

*Voglia, inoltre, codesto Consiglio valutare, nell’esercizio del compito di proposta e formulazione di schemi, norme e provvedimenti per la tutela della salute pubblica, la sussistenza dei presupposti per modificare il succitato decreto legge 536/1996, nel senso di rendere possibile l’erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali non autorizzati al commercio o proposti per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata che possiedono un profilo di sicurezza non inferiore a quello del farmaco autorizzato e quest’ultimo risulti eccessivamente oneroso per il SSN stesso”;*

**Vista** la successiva nota della suddetta Direzione generale avente ad oggetto «Relazione per il Consiglio superiore di sanità con richiesta di parere su “Impiego del medicinale AVASTIN (bevacizumab) nella degenerazione maculare senile”», pervenuta al CSS in data 26 marzo 2014, con la quale sono stati trasmessi “...gli stralci dei verbali delle riunioni dove è stato trattato l’argomento dalla Commissione Tecnico –scientifica dell’AIFA ...”;

**Visto** il decreto- legge 21 ottobre 1996, n. 536, “Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l’anno 1996” convertito senza modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, che all’articolo 1, comma 4, prevede:



*“Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione e' autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica.”;*

**Visto** il Provvedimento dell' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 20 luglio 2000 “Istituzione dell'elenco delle specialita' medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale”;

**Visto** il decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, recante: “Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”, che all'articolo 3, “Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate”, prevede:

*“1. Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialita' medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalita' di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanita'.*

*2. In singoli casi il medico puo', sotto la sua diretta responsabilita' e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalita' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia gia' approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalita' di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.*

*3. (omissis).*

*4. In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facolta' prevista dai commi 2 e 3 puo' costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.*

*5. La violazione, da parte del medico, delle disposizioni del presente articolo e' oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.”;*

**Vista** la legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Legge Finanziaria per il 2007), che all'art. 1, comma 796, lettera z), prevede:

*“la disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, in legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e*



*successive modificazioni. In caso di ricorso improprio si applicano le disposizioni di cui all'articolo 3, commi 4 e 5, del citato decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94. Le regioni provvedono ad adottare entro il 28 febbraio 2007 disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla presente lettera, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale. Fino alla data di entrata in vigore delle disposizioni regionali di cui alla presente lettera, tale responsabilità è attribuita al direttore sanitario delle aziende sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, delle aziende ospedaliere universitarie e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”;*

**Vista** la legge 24 dicembre 2007, n. 244 (Legge Finanziaria per il 2008), che all'art. 2, comma 348, prevede: *“In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda”;*

**Vista** la Determinazione dell'AIFA del 23 maggio 2007, “Inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n.536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n.648, nel trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare”;

**Vista** la Determinazione dell'AIFA del 18 ottobre 2012, “Esclusione del medicinale «bevacizumab (Avastin)» dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648”;

**Visto** il decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36 “Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale” che all'articolo 3 prevede:

*“1. Dopo il comma 4 dell'articolo 1 del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, sono inseriti i seguenti:*

*«4-bis. Nel caso in cui l'Autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non comprenda un'indicazione terapeutica per la quale si ravvisi un motivato interesse pubblico all'utilizzo, l'Agenzia Italiana del Farmaco può procedere, nei limiti delle risorse del fondo di cui all'articolo 48, comma 18, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 236, destinate alle finalità di cui al comma 19, lettera b), numero 3), alla registrazione della medesima, previa cessione a titolo gratuito al Ministero della salute dei diritti su tale indicazione da parte del titolare dell'AIC o altro avente causa. Qualora il titolare dell'AIC o altro avente causa dichiarerà di voler procedere direttamente alla registrazione dell'indicazione di interesse, sono definiti con l'Agenzia Italiana del Farmaco i termini e le modalità di avvio degli studi registrativi relativi alla medesima indicazione. Nel caso in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o altro avente causa si*



opponga immotivatamente alla registrazione dell'indicazione terapeutica di interesse pubblico ne viene data adeguata informativa nel sito istituzionale dell'AIFA.

4-ter. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, l'indicazione terapeutica per la quale sia stato avviato l'iter di registrazione ai sensi del comma 4-bis puo' essere inserita provvisoriamente nell'elenco di cui al precedente comma 4 con conseguente erogazione dello stesso a carico del Servizio sanitario nazionale, nel caso in cui, a giudizio della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, tenuto anche conto dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, nonché della relativa onerosità del farmaco autorizzato per il Servizio sanitario nazionale, il farmaco sia sicuro ed efficace con riferimento all'impiego proposto rispetto a quello autorizzato. In tal caso AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni.

4-quater. L'inserimento provvisorio ai sensi del comma 4-ter e' disposto in attesa che siano disponibili i risultati delle sperimentazioni cliniche condotte sul farmaco e diviene definitivo previa valutazione positiva della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA ai sensi dell'articolo 2, comma 349, della legge 24 dicembre 2007, n. 244.»";

**Sentiti**, in audizione, nella seduta straordinaria della Sezione V del 14 aprile 2014:

- il Direttore generale dell'AIFA;
- il Presidente della Società Oftalmologica Italiana (SOI);
- il Presidente della Società Italiana della Retina (SIR);
- i rappresentanti della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), delegati dalla presidente della stessa Società;

**Valutate** le relazioni illustrate dai rappresentanti dei citati organismi;

**Uditi** i proff. Silvio Garattini e Francesco Rossi, designati relatori sull'argomento;

**Sentito** il prof. Mario Stirpe, Presidente dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Fondazione G. B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia", componente della Sezione II del CSS;

**Considerato** che la degenerazione maculare senile (AMD – *Age related Macular Degeneration*) è una patologia legata all'invecchiamento ed è la principale causa di riduzione visiva nei soggetti con età superiore ai 65 anni;

**Considerato**, inoltre, che le terapie a disposizione per l'AMD neovascolare sono la fotocoagulazione laser, la terapia fotodinamica e i farmaci antiangiogenici;

**Tenuto conto** che:

- non essendo ancora disponibile in Italia, nel 2007, un trattamento antiangiogenico valido per l'AMD, l'AIFA ha autorizzato l'impiego per via intravitreale della molecola Bevacizumab (Avastin; ATC L01XC07; Roche; autorizzazione EMA nel 2005) per il trattamento di tale patologia, in modalità *off-label*, inserendola nell'elenco di cui alla legge n. 648/1996, per poi escluderla da suddetto elenco con la determinazione del 18 ottobre 2012 in considerazione dei "dati di recente pubblicazione, che hanno portato alle modifiche/integrazioni del paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, da parte del CHMP mediante decisione EMA del 30 agosto 2012...";
- Bevacizumab è un farmaco antineoplastico usato per via endovenosa ed è indicato in pazienti adulti per il carcinoma metastatico del colon e del retto; carcinoma mammario



metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico; carcinoma renale avanzato e/o metastatico, o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamo-cellulare; carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato, in combinazione con altri chemioterapici (es. fluoropirimidine, carboplatino, paclitaxel, capecitabina, taxani o antracicline, platino, interferone alfa, gemcitabina);

- dal 2008 sono stati, peraltro, introdotti sul mercato italiano due farmaci, con specifica indicazione per l'AMD, quali Ranibizumab (Lucentis; ATC S01LA04; Novartis; autorizzazione EMA nel 2007) e Pegaptanib (Macugen; ATC S01LA03; Pfizer; autorizzazione EMA nel 2006);
- tutte le molecole (Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib) hanno in comune il meccanismo d'azione, poiché riconoscono lo stesso bersaglio molecolare, ovvero le isoforme biologicamente attive del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (vascular endothelial growth factor-VEGF) di tipo A (VEGF-A). Esse si legano a tali isoforme, prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Poiché il legame tra il VEGF-A e i suoi recettori porta ad una proliferazione delle cellule endoteliali con neovascolarizzazione, e ad un aumento della permeabilità vasale, il blocco dell'attività biologica di tale fattore di crescita fa regredire la progressione della forma neovascolare sia nella degenerazione maculare senile sia nei tumori, impedendo pertanto la crescita tumorale;

**Rilevato**, alla luce del quesito posto dalla Direzione generale, che, pur condividendo lo stesso bersaglio, sussistono, tuttavia, varie differenze sia di tipo strutturale sia di tipo farmacologico tra le molecole di Bevacizumab e Ranibizumab;

**Evidenziato**, in particolare, che:

- Bevacizumab (Avastin®), è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese e Ranibizumab (Lucentis®) è, invece, costituito unicamente dal frammento Fab dell'anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule di *Escherichia coli*;
- Ranibizumab e il suo precursore Bevacizumab sono, pertanto, due anticorpi monoclonali che differiscono per l'assenza /presenza del frammento Fc;
- Ranibizumab e Bevacizumab condividono lo stesso bersaglio al quale però si legano con diversa affinità di legame: Ranibizumab è caratterizzato da una maggiore affinità nei confronti del VEGF-A rispetto al Bevacizumab;
- Ranibizumab e Bevacizumab presentano, inoltre, differenze nella dimensione e nello stato di glicosilazione;
- Ranibizumab presenta un'emivita media di eliminazione dal vitreo di 9 giorni, mentre quella di Bevacizumab è leggermente inferiore (6,7 giorni); inoltre, l'emivita sistemica di eliminazione del Ranibizumab è pari a 2 ore mentre per Bevacizumab è di 18 giorni;
- un'altra differenza riguarda il confezionamento dei due farmaci: infatti, Ranibizumab è costituito da una formulazione iniettiva (2,3 mg in 0,23 ml di soluzione per flacone) ad uso intravitreale utilizzabile una sola volta al dosaggio di 0,5 mg (corrisponde ad un volume iniettato di 0,05 ml) al mese mentre Bevacizumab è commercializzato, invece, come flacone contenente 4 ml di soluzione di farmaco (25 mg/ml concentrato; 100 mg in 4 ml di soluzione per flacone) alla dose di 1,25 mg e ciò permette più somministrazioni di Bevacizumab dallo stesso flacone. Pertanto, la modalità di somministrazione intravitreale di Bevacizumab potrebbe essere soggetta a più rischi di contaminazione;



**Tenuto conto** che l'allestimento di Bevacizumab per uso intravitale è una preparazione galenica magistrale sterile;

**Ritenuto necessario** che la preparazione di Bevacizumab per uso intravitale debba essere effettuata, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NPB), da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti;

**Rilevato**, inoltre, che il Lucentis (Ranibizumab) ha un costo per confezione pari a euro 902,00 rispetto all'Avastin (Bevacizumab) il cui costo è pari a euro 82,00;

**Considerato** che nell'aprile 2013 la World Health Organization (WHO) ha inserito il Bevacizumab nella Model List of Essential Medicines quale unico farmaco anti-VEGF nella sezione dei preparati oftalmici.(WHO 18th list – April 2013);

**Tenuto conto** dei risultati dei diversi studi clinici che hanno confrontato i due farmaci ( head - to head) sia in termini di efficacia che di sicurezza e, in particolare degli studi clinici noti con gli acronimi di: CATT -1 (2011), CATT-2 (2012), IVAN (2012), MANTA (2013), GEFAL (2013);

**Sentito** il direttore della Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure;

**all'unanimità**

### **ESPRIME IL SEGUENTE PARERE**

I dati attualmente valutabili dalla comunità scientifica evidenziano che i medicinali LUCENTIS (RANIBIZUMAB) e AVASTIN (BEVACIZUMAB), pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile;

### **RITIENE**

pertanto, che sussistano le condizioni per l'applicazione da parte di AIFA delle procedure al di cui all'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n.36, al fine di consentire, il più presto possibile, l'impiego dell' AVASTIN per il trattamento della degenerazione maculare senile;

### **REPUTA NECESSARIO**

allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, che ne assicurino la distribuzione, in attesa dell'auspicabile registrazione del farmaco per l'indicazione in esame;

### **AUSPICA**

inoltre, l'immediata attivazione da parte di AIFA di idonei strumenti di monitoraggio;



**RACCOMANDA**

infine, in considerazione dell'evolutive scientifica e assistenziale delle maculopatie, l'utilizzo appropriato dei suddetti farmaci in centri di alta specializzazione.

p. IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE

(f.to Stefano Moriconi)

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE

(f.to Andrea Lenzi)

*p.p.v.*

IL DIRETTORE GENERALE DELLA DGOCTS

(f.to Giuseppe Viggiano)

VISTO

IL PRESIDENTE DEL C.S.S.

(f.to Enrico Garaci)



**PER COPIA CONFORME**

*Ugo Aleno*