

Allegato 2 – Modello di FOGLIO INFORMATIVO per il trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab

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

- DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD o DMLE);
- EDEMA MACULARE DIABETICO (DME o EMD);

Per trattare queste malattie sono attualmente disponibili vari trattamenti e in particolare

per la AMD:

- **Aflibercept**
- **Bevacizumab**, il farmaco che le proponiamo di utilizzare. Questo farmaco è stato anche incluso nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS per la terapia della DMLE.
- **Brolucizumab**
- **Ranibizumab**
- **Terapia fotodinamica con verteporfina** che è il trattamento che era disponibile prima dell'arrivo dei nuovi farmaci elencati sopra. Ora la terapia fotodinamica è indicata solo in casi particolari.

per la DME:

- **Aflibercept**
- **Bevacizumab**, il farmaco che le proponiamo di utilizzare.
- **Ranibizumab**
- **fotocoagulazione laser**, che consente di rallentare la progressione della malattia anche se con scarso miglioramento della visione
- **glucocorticoidi**, il cortisone somministrato per via intravitreale, come i farmaci anti-VEGF, è in grado di migliorare la visione principalmente attraverso una riduzione dell'edema.

In particolare, questi trattamenti hanno dimostrato di essere in grado di controllare la malattia o almeno di rallentarne la progressione. Per tutti vale la regola generale che la risposta presenta una variabilità da paziente a paziente e quindi, è possibile che nell'impiego clinico non si producano gli stessi risultati in tutti i pazienti. In particolare, potrebbe non esservi, nel singolo paziente, il recupero della vista persa e talvolta la perdita visiva potrebbe progredire.

Per tutti i trattamenti farmacologici, la modalità di somministrazione è intravitreale, cioè l'iniezione verrà fatta all'interno dell'occhio e precisamente all'interno del vitreo (la sostanza gelatinosa che riempie gran parte del volume interno dell'occhio).

Anche questo genere di intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il Suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze nel 100% dei casi.

Le complicanze possono quindi verificarsi, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La Sua condizione potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare. Ognuna delle complicanze illustrate ai prossimi punti può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare alla cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Inoltre, ogni trattamento farmacologico è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione e tale evento non è prevedibile. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da arrossamento della cute, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polveri, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita all'oculista curante.

Ogni iniezione fatta nell'occhio è da considerare un piccolo intervento chirurgico e come tale a rischio di complicanze a prescindere dal tipo di farmaco che si somministra. Tali complicanze si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

Le complicanze dovute alla iniezione intravitreali sono comuni a tutti i farmaci per la AMD/DME. L'elenco successivo ne indica le principali.

- **Complicanze preoperatorie** (legate all'anestesia con iniezione):
 - perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare
 - danno al nervo ottico
 - emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare
 - danno ai muscoli dell'occhio

- **Complicanze intraoperatorie:**
 - lacerazione e/o emorragia della congiuntiva
 - lesione del cristallino
 - emorragia vitreale o coroideale

- **Complicanze postoperatorie:**
 - lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico e/o laser
 - distacco di coroide
 - rottura dell'epitelio pigmentato della retina
 - infezione oculare
 - alterazione della macula
 - emorragia retinica e/o vitreale
 - proliferazione vitreoretinica
 - cataratta

- rottura sclerale /scleromalacia
- ipertono (aumento della pressione oculare)
- riduzione transitoria o permanente della pressione oculare
- riduzione dell'acuità visiva
- difetti del campo visivo
- strabismo e/o diplopia (visione doppia)
- miodesopsie (percezione di mosche volanti)
- ptosi palpebrale (abbassamento della palpebra superiore)
- atrofia del nervo ottico
- glaucoma

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

Perché le proponiamo di effettuare il trattamento con bevacizumab?

Per aflibercept, brolucizumab e ranibizumab le Aziende produttrici hanno chiesto e ottenuto, dagli organismi internazionali preposti, l'autorizzazione all'immissione in commercio per curare la AMD e la DME, mentre al momento, per bevacizumab non è stata fatta alcuna richiesta per l'uso oculistico pur essendo disponibili abbondanti dati scientifici che ne dimostrano l'efficacia (la Ditta originaria produttrice ne ha richiesto l'approvazione solo per curare i tumori del colon-retto, polmone, mammella e ovaio dove il farmaco viene usato per via endovenosa a dosi nettamente più alte). Tuttavia, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ne ha consentito l'utilizzo per il trattamento della AMD e della DME (in questo caso limitatamente ai pazienti con acuità visiva non particolarmente compromessa) attraverso l'inserimento del farmaco negli elenchi predisposti secondo la legge n. 648/96¹ in presenza delle seguenti condizioni:

- che sia somministrato in centri oculistici ad alta specializzazione individuati dalle Regioni;
- che il suo confezionamento per la somministrazione venga effettuato esclusivamente dalle farmacie ospedaliere o da farmacie aperte al pubblico che siano in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione della farmacopea italiana - XII edizione;
- che la/il/paziente venga informato delle caratteristiche del farmaco;
- che venga predisposto un sistema di monitoraggio.

La decisione di AIFA deriva dal fatto che nel mondo si sta impiegando bevacizumab nel trattamento della AMD e della DME sulla base dei risultati di numerosi studi clinici indipendenti dai quali non sono emerse reali differenze fra i farmaci disponibili né per quanto riguarda l'efficacia, né per quanto riguarda la sicurezza.

Rispetto agli altri farmaci, bevacizumab è economicamente più conveniente e perciò, a parità di efficacia, consente di trattare più pazienti e di fare un maggior numero di trattamenti allo stesso paziente.

¹ La Legge n. 648/96 consente ai medici l'utilizzo a carico del SSN di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento di una determinata patologia, ma che non sono stati registrati dalla Ditta produttrice per quella indicazione terapeutica.

Come avverrà il trattamento con bevacizumab?

L'iniezione sarà effettuata in ambiente sterile per evitare il rischio di infezioni, e Lei starà in posizione sdraiata. Non sentirà alcun dolore perché sarà somministrata un'anestesia. Il tipo di anestesia che si utilizza è di tipo topico, ovvero si instillano nell'occhio alcune gocce di collirio anestetico.

Il primo ciclo di terapia con bevacizumab prevede 3 iniezioni. Le iniezioni del farmaco sono effettuate ad intervalli regolari, ogni 4-6 settimane. Saranno effettuate una serie di visite di controllo, la prima entro 36 ore dall'iniezione e, successivamente, secondo il giudizio dello specialista. Un mese dopo la terza iniezione verrà valutata la necessità di effettuare ulteriori trattamenti.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) generali che si sono osservate con la somministrazione di bevacizumab?

Quando bevacizumab viene somministrato, nei casi previsti dalla Autorizzazione alla Immissione in Commercio, a pazienti con tumore al colon, alcuni di essi vanno incontro a complicanze importanti e talvolta potenzialmente pericolose per la vita, come perforazioni gastrointestinali, complicanze nella guarigione di ferite, emorragie, eventi tromboembolici arteriosi (es. infarto, ictus), ipertensione arteriosa, proteinuria e insufficienza cardiaca. Tuttavia, va detto che questi pazienti, oltre ad essere affetti da una grave malattia che già di per sé comporta un rischio aumentato, ricevono una dose di farmaco che è circa 500 volte superiore a quella che Le verrà somministrata per via intraoculare. La dose per il tumore viene inoltre ripetuta 2 volte al mese per periodi di tempo anche molto lunghi ed il farmaco viene somministrato per via intravenosa e quindi diffonde in tutto l'organismo.

Invece, i farmaci somministrati per via intraoculare, per le caratteristiche anatomiche dell'occhio, hanno una scarsa diffusione nell'organismo.

Secondo la maggior parte dei ricercatori, il rischio che le complicanze sopra riportate possano verificarsi ai dosaggi di bevacizumab previsti per la somministrazione intravitreale è estremamente ridotto, in quanto viene somministrata una dose 500 volte più bassa, ed il farmaco viene iniettato direttamente nel bulbo oculare.

Negli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età, i casi di eventi trombo embolici arteriosi (infarti e ictus) si sono verificati nel 2%-3% dei pazienti trattati e senza alcuna differenza fra chi aveva ricevuto l'iniezione di bevacizumab e chi aveva ricevuto l'iniezione di ranibizumab. La percentuale di pazienti che negli studi ha presentato almeno un evento avverso grave va dal 22% al 24% e ancora una volta senza differenze fra bevacizumab e ranibizumab. È importante considerare che i pazienti sottoposti al trattamento erano anziani (mediamente 77 anni ed oltre) e presentavano, anche a causa dell'età, molte patologie croniche quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete, ecc. e quindi è molto difficile poter stabilire se è stata l'iniezione intraoculare a provarli o se si sarebbero verificati comunque.

Negli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anti-VEGF non sono emerse differenze tra bevacizumab e gli altri 3 farmaci (aflibercept, brolucizumab e ranibizumab) rispetto alla comparsa di eventi avversi gravi, ospedalizzazione, morte o eventi cardiovascolari maggiori.

Si può quindi affermare che non vi sono differenze di rischio tra bevacizumab e gli altri farmaci sulla base di tutti gli studi disponibili.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) a livello dell'occhio che si sono osservate nei pazienti in seguito alla somministrazione endovitrea di bevacizumab?

Per quanto riguarda bevacizumab, dai dati disponibili non sono state osservate un numero superiore di complicanze rispetto agli altri farmaci; tali complicanze sono sopra riportate.

Chi contattare per ulteriori informazioni

Struttura /Reparto Prof./Dr.

Telefono:

CONSENSO INFORMATO PER IL/LA PAZIENTE

Io sottoscritto/a

nato/a ain data

indirizzocittà

recapiti telefonici

DICHIARO di (mettere una X dove appropriato)

- aver ricevuto dal Prof./Dr.letto e capito tutte le informazioni relative al trattamento intravitreale;
- aver ricevuto, letto e capito tutte le informazioni relative al suddetto trattamento intravitreale col farmaco bevacizumab
- aver avuto la possibilità di fare domande e di aver ricevuto risposte chiare, complete e soddisfacenti
- essere stato informato sui possibili rischi (eventi avversi, complicanze)
- per qualsiasi problema, informazione, o domanda potrò rivolgermi al Prof./Dr.

Esprimo il consenso, alla somministrazione intravitreale di Bevacizumab

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

Firma del paziente _____ Data_____

Nome e cognome di chi ha raccolto il consenso _____
(in stampatello)

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

Data_____

Nome e cognome dell'eventuale Testimone Imparziale

(in stampatello)

Firma dell'eventuale Testimone Imparziale¹ _____

Data _____

¹ D.M. 15.07.1997 (paragrafo 4.8.9) Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato.

Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

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

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